Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 56 del 9 marzo 1999 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 9 marzo 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

N. 50

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Karvezide». (Decreto n. 55/99).

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Mirapexin». (Decreto n. 56/99).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «KARVEZIDE irbesartan-idroclorotiazide».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/085/001 KARVEZIDE - 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 28 compresse - uso orale;

EU/1/98/085/002 KARVEZIDE - 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 56 compresse - uso orale;

EU/1/98/085/003 KARVEZIDE - 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 98 compresse - uso orale;

EU/1/98/085/004 KARVEZIDE - 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 28 compresse - uso orale;

EU/1/98/085/005 KARVEZIDE - 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 56 compresse - uso orale;

EU/1/98/085/006 KARVEZIDE - 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 98 compresse - uso orale.

Titolare A.I.C. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG - Swakeleys House - Milton Road Ickenham UB 10 8 PU - UK

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 16 ottobre 1998, n. C(98) 3174 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «KARVEZIDE irbesartan - idroclorotiazide» notificata alla Repubblica italiana il 22 ottobre 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *A* con nota 73 le confezioni della specialità medicinale KARVEZIDE 28 compresse 150/12,5 mg e 28 compresse 300/12,5 mg e le altre confezioni in *C;*

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «KARVEZIDE irbesartan - idroclorotiazide» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta

Art. 1.

Alla specialità medicinale «KARVEZIDE irbesartan - idroclorotiazide» - nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

KARVEZIDE 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 28 compresse - uso orale; n. 034190013/E (in base 10), 10MDPX (in base 32);

KARVEZIDE 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 56 compresse uso orale; n. 034190025/E (in base 10), 10MDQ9 (in base 32;

KARVEZIDE 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 98 compresse uso orale; n. 034190037/E (in base 10), 10MDQP (in base 32);

KARVEZIDE 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 28 compresse - uso orale; n. 034190049/E (in base 10), 10MDR1 (in basc 32);

KARVEZIDE 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 56 compresse - uso orale; n. 034190052/E (in base 10), 10MDR4 (in base 32);

KARVEZIDE 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 98 compresse - uso orale; n. 034190064/E (in base 10), 10MDRJ (in base 32);

Titolare A.I.C.. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG - Swakeleys House - Milton Road Ickenham - UB 10 8 PU - UK.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale «KARVEZIDE» derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

KARVEZIDE 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 28 compresse - uso orale, n. 034190013/E (in base 10), 10MDPX (in base 32); classe *A* con nota 73, prezzo ex factory L. 32.500 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 53.600 compresa I.V.A.;

KARVEZIDE 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 28 compresse uso orale, n. 034190049/E (in base 10), 10MDR1 (in base 32); classe *A* con nota 73 prezzo ex factory L. 43.875 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 72.400 compresa I.V.A.

Il prezzo della confezione da 300 mg dovrà essere rivisto entro 12 mesi qualora il fatturato dovesse superare il 15% del fatturato globale dell'irbesartan - idroclorotiazide.

Le altre confezioni sono classificate in classe «*C*».

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Bristol Myers Squibb Pharma EEIG Swakeleys House Milton Road Ickenham UB108PU (UK).

Roma, 18 febbraio 1999

Il dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Karvezide 150/12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per gli eccipienti vedi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Di colore rosa, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2775 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Karvezide può essere usato una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- Karvezide 150/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg, da soli;

- Karvezide 300/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati dall'irbesartan 300 mg o da Karvezide 150/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario Karvezide può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedi 4.5).

Insufficienza renale: per la presenza di idroclorotiazide Karvezide non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedi 4.3 e 4.4).

Ipovolemia: l'ipovolemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di Karvezide.

Insufficienza epatica: Karvezide non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Karvezide nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedi 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Karvezide.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Karvezide nei bambini (< 18 anni).

4.3 Controindicazioni

Gravidanza e allattamento (vedi 4.6).

Ipersensibilità verso i principi attivi, a uno o più eccipienti (vedi 6.1) o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide).

Per la presenza di idroclorotiazide si tengano presenti le seguenti controindicazioni:

- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min),
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia,
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione Karvezide è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o sodio depleti a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Karvezide.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Karvezide, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Karvezide viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Karvezide a pazienti con trapianto renale recente. Karvezide non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedi 4.3). In pazienti con disfunzione renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Insufficienza epatica: una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Karvezide nei pazienti con disfunzione epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Karvezide non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: l'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in Karvezide, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, a causa dell'antagonismo dell'irbesartan presente in Karvezide sui recettori dell'angiotensina-II (AT_1), può manifestarsi iperpotassiemia. Quantunque una iperpotassiemia clinicamente significativa non sia stata documentata con Karvezide, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono insufficienza renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Karvezide (vedi 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.

I tiazidici possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di malattie identificate del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rivelare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Esame antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo prodotto può dare risultati falsi positivi all'esame antidoping.

Avvertenze generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, questi effetti non sono stati

documentati con Karvezide. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di Karvezide può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima (vedi 4.4), può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici.

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con Karvezide. La somministrazione concomitante di litio e Karvezide deve essere fatta con precauzione ed è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci che influenzano i livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri farmaci che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, derivati dell'acido salicilico). Di contro, in base all'esperienza con altri farmaci che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri farmaci in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia.

Farmaci influenzati da alterazioni della potassiemia: nei casi in cui Karvezide è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: in maschi volontari sani, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata da somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica di irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato dall'enzima *CYP*2C9 e, per una quota minore, attraverso la glucuronizzazione. È improbabile che l'inibizione della glucoronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (substrati del *CYP*2C9) e nifedipina (inibitore del *CYP*2C9). Tuttavia, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica di irbesartan non è influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 come la rifampicina sulla farmacocinetica di irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450: *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici o narcotici: si può verificare il potenziamento dell'ipertensione ortostatica;

Farmaci antidiabetici (antidiabetici orali e insulina): può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedi 4.4);

Colestiramina e colestipol: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico;

Corticosteroidi, ACTH: può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedi 4.4);

Farmaci antinfiammatori non steroidei: in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

Amine pressorie (es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

Farmaci antigottosi: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei farmaci antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfinpirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

Sali di calcio: i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio, la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

Altre interazioni: i tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Karvezide è controindicato in gravidanza.

Sebbene non vi siano esperienze con Karvezide in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina somministrati durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è associata a lesioni o morte del feto. Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Karvezide non deve essere somministrato durante la gravidanza.

I tiazidici attraversano la barriera placentare e si ritrovano nel cordone ombelicale potendo determinare alterazioni a carico degli elettroliti del feto ed altre possibili reazioni osservate negli adulti. È stato documentato come l'uso da parte della madre di tiazidici abbia causato casi di trombocitopenia neonatale o ittero fetale o neonatale.

Per evitare il rischio associato all'esposizione fetale durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza le pazienti dovranno essere indirizzate ad un'adeguata terapia alternativa prima di pianificare una gravidanza.

Se durante la terapia sopraggiunge una gravidanza, Karvezide dovrà essere sospeso appena possibile (vedi 4.3).

Allattamento: a causa dei potenziali effetti secondari sul bambino, Karvezide è controindicato durante l'allattamento (vedi 4.3). Non è noto se irbesartan sia escreto nel latte umano. Irbesartan è escreto nel latte dei ratti. I tiazidici si ritrovano nel latte umano e possono inibire la lattazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

L'influenza di Karvezide sulla capacità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Karvezide influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

In pazienti in trattamento con Karvezide gli effetti indesiderati sono generalmente modesti e transitori.

In studi clinici condotti con irbesartan in associazione a idroclorotiazide e controllati con placebo, l'interruzione del trattamento dovuto ad eventi avversi, clinici o alterazione dei parametri di laboratorio è stata meno frequente nei pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non è risultata correlata con il sesso, l'età, la razza o la posologia.

Nella tabella seguente sono riportati gli eventi clinici avversi, con correlazione probabile, possibile o incerta alla terapia, riscontrati nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con differenti dosaggi (range: da 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg di irbesartan/idroclorotiazide) in studi clinici controllati con placebo:

	% di Pazienti	
Eventi Avversi	**Irbesartan/HCTZ n=898**	**Placebo n=236**
Cefalea	6,6	10,2
Vertigini	5,6	3,8
Astenia	4,9*	1,7
nausea/vomito	1,8	0,0
disturbi urinari	1,4	0,8

* Differenza statisticamente significativa tra il gruppo irbesartan/HCTZ ed il gruppo placebo.

Altri eventi clinici probabilmente o possibilmente correlati, o di incerta correlazione alla terapia verificatisi con frequenza da 0,5% a < 1% e con un'incidenza leggermente superiore in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide rispetto a pazienti trattati con placebo sono: edema, disfunzione sessuale, diarrea, vertigini (ortostatiche), vampate, modificazioni della libido, tachicardia, gonfiore delle estremità. Nessuno di questi eventi ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento.

In rari casi, in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, si sono verificate delle variazioni dei parametri di laboratorio generalmente associate alla terapia tiazidica (aumento di azotemia, creatinina e creatininchinasi, diminuzione di potassiemia e sodiemia). Queste variazioni sono state raramente significative.

Ulteriori informazioni relative ai singoli componenti: altri effetti indesiderati precedentemente riportati per ciascuno dei singoli componenti potrebbero essere potenziali effetti indesiderati per Karvezide, anche se non osservati in studi clinici.

Irbesartan: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) si sono verificati con frequenza simile nei gruppi di trattamento irbesartan e placebo, con l'eccezione di cefalea, traumi muscoloscheletrici e vampate. La cefalea si è riscontrata con frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con placebo. I traumi muscoloscheletrici di diverso tipo ed eziologia si sono verificati con incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; questi eventi sono stati giudicati dagli sperimentatori come non correlati al farmaco. Le vampate si sono verificate nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan ed in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La frequenza delle

vampate non è stata correlata alla dose; né è stata accompagnata da altri segni clinici, e non è noto se esiste correlazione con irbesartan.

I seguenti ulteriori eventi avversi, indipendentemente dalla correlazione alla terapia, sono stati riportati con una frequenza $\geq 1\%$ in studi clinici con irbesartan in monoterapia e questa non ha mostrato differenze statisticamente significative dal placebo: infezioni respiratorie, dolore muscoloscheletrico/mialgia, tosse, dolore toracico, dispepsia/pirosi gastrica, dolore addominale, rash, ansia/nervosismo, UTI.

Come con altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema).

Nessuna variazione significativa dei parametri di laboratorio clinicamente rilevante è stata notata durante gli studi clinici controllati. Sebbene aumenti significativi della creatinchinasi plasmatica si sono verificati più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan rispetto al gruppo placebo (1,7% e 0,7% rispettivamente), nessuno di questi è stato classificato come grave, tale da richiedere interruzione del trattamento, o è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili.

Idroclorotiazide: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) riportati con l'uso dell'idroclorotiazide in monoterapia includono: anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, costipazione, ittero (colestatico intraepatico), pancreatite, scialoadenite, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione midollare, reazioni di fotosensibilità, febbre, rash, reazioni lupoidi cutanee, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni anafilattiche, epidermolisi necro-tossica, difficoltà respiratoria (inclusi: polmonite ed edema polmonare), iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iposodiemia e ipopotassiemia), aumenti di colesterolo e trigliceridi, disfunzione renale, nefrite interstiziale, spasmo muscolare, debolezza, irrequietezza, visione offuscata transitoria, sensazione di testa vuota, ipotensione posturale, vertigine, parestesia, aritmie cardiache, disturbi del sonno, depressione.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Karvezide. Il paziente deve essere strettamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni farmaci anti-aritmici.

Irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni; Codice ATC: C09D A.

Karvezide è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT_1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e calo in potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema di renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva della pressione arteriosa dose-dipendente. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mm Hg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mm Hg.

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mm Hg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mm Hg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di Karvezide 150/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per Karvezide 150/12,5 mg e Karvezide 300/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli efficaci e sicuri abbassamenti della pressione arteriosa ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mm Hg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con Karvezide l'ipertensione "rebound" non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto della combinazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

L'efficacia di Karvezide non è influenzata dall'età o dal sesso. Quando irbesartan viene somministrato inseme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di Karvezide la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Karvezide. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministarzione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima *CYP*2C9; l'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica grave.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due farmaci in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;

- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);

- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;

- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza preclinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del farmaco, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C e nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Karvezide sono confezionate in astucci di cartone contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Karvezide 300/12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per gli eccipienti vedi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Di colore rosa, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2776 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Karvezide può essere usato una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- Karvezide 150/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg, da soli;
- Karvezide 300/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati dall'irbesartan 300 mg o da Karvezide 150/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario Karvezide può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedi 4.5).

Insufficienza renale: per la presenza di idroclorotiazide Karvezide non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedi 4.3 e 4.4).

Ipovolemia: l'ipovolemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di Karvezide.

Insufficienza epatica: Karvezide non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Karvezide nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedi 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Karvezide.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza súll'uso di Karvezide nei bambini (< 18 anni).

4.3 Controindicazioni

Gravidanza e allattamento (vedi 4.6).

Ipersensibilità verso i principi attivi, a uno o più eccipienti (vedi 6.1) o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide).

Per la presenza di idroclorotiazide si tengano presenti le seguenti controindicazioni:

- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min),
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia,
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione Karvezide è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o sodio depleti a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Karvezide.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Karvezide, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Karvezide viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Karvezide a pazienti con trapianto renale recente. Karvezide non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedi 4.3). In pazienti con disfunzione renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Insufficienza epatica: una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Karvezide nei pazienti con disfunzione epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Karvezide non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: l'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in Karvezide, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, a causa dell'antagonismo dell'irbesartan presente in Karvezide sui recettori dell'angiotensina-II (AT_1), può manifestarsi iperpotassiemia. Quantunque una iperpotassiemia clinicamente significativa non sia stata documentata con Karvezide, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono insufficienza renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Karvezide (vedi 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.

I tiazidici possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di malattie identificate del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rivelare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Esame antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo prodotto può dare risultati falsi positivi all'esame antidoping.

Avvertenze generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, questi effetti non sono stati

documentati con Karvezide. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di Karvezide può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima (vedi 4.4), può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici.

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con Karvezide. La somministrazione concomitante di litio e Karvezide deve essere fatta con precauzione ed è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci che influenzano i livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri farmaci che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, derivati dell'acido salicilico). Di contro, in base all'esperienza con altri farmaci che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri farmaci in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia.

Farmaci influenzati da alterazioni della potassiemia: nei casi in cui Karvezide è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: in maschi volontari sani, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata da somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica di irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato dall'enzima *CYP*2C9 e, per una quota minore, attraverso la glucuronizzazione. È improbabile che l'inibizione della glucoronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (substrati del *CYP*2C9) e nifedipina (inibitore del *CYP*2C9). Tuttavia, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica di irbesartan non è influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 come la rifampicina sulla farmacocinetica di irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450: *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici o narcotici: si può verificare il potenziamento dell'ipertensione ortostatica;

Farmaci antidiabetici (antidiabetici orali e insulina): può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedi 4.4);

Colestiramina e colestipol: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico;

Corticosteroidi, ACTH: può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedi 4.4);

Farmaci antinfiammatori non steroidei: in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

Amine pressorie (es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

Farmaci antigottosi: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei farmaci antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfinpirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

Sali di calcio: i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio, la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

Altre interazioni: i tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Karvezide è controindicato in gravidanza.

Sebbene non vi siano esperienze con Karvezide in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina somministrati durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è associata a lesioni o morte del feto. Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Karvezide non deve essere somministrato durante la gravidanza.

I tiazidici attraversano la barriera placentare e si ritrovano nel cordone ombelicale potendo determinare alterazioni a carico degli elettroliti del feto ed altre possibili reazioni osservate negli adulti. È stato documentato come l'uso da parte della madre di tiazidici abbia causato casi di trombocitopenia neonatale o ittero fetale o neonatale.

Per evitare il rischio associato all'esposizione fetale durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza le pazienti dovranno essere indirizzate ad un'adeguata terapia alternativa prima di pianificare una gravidanza.

Se durante la terapia sopraggiunge una gravidanza, Karvezide dovrà essere sospeso appena possibile (vedi 4.3).

Allattamento: a causa dei potenziali effetti secondari sul bambino, Karvezide è controindicato durante l'allattamento (vedi 4.3). Non è noto se irbesartan sia escreto nel latte umano. Irbesartan è escreto nel latte dei ratti. I tiazidici si ritrovano nel latte umano e possono inibire la lattazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

L'influenza di Karvezide sulla capacità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Karvezide influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

In pazienti in trattamento con Karvezide gli effetti indesiderati sono generalmente modesti e transitori.

In studi clinici condotti con irbesartan in associazione a idroclorotiazide e controllati con placebo, l'interruzione del trattamento dovuto ad eventi avversi, clinici o alterazione dei parametri di laboratorio è stata meno frequente nei pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non è risultata correlata con il sesso, l'età, la razza o la posologia.

Nella tabella seguente sono riportati gli eventi clinici avversi, con correlazione probabile, possibile o incerta alla terapia, riscontrati nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con differenti dosaggi (range: da 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg di irbesartan/idroclorotiazide) in studi clinici controllati con placebo:

	% di Pazienti	
Eventi Avversi	**Irbesartan/HCTZ**	**Placebo**
	n=898	**n=236**
Cefalea	6,6	10,2
Vertigini	5,6	3,8
Astenia	4,9 *	1,7
nausea/vomito	1,8	0,0
disturbi urinari	1,4	0,8

* Differenza statisticamente significativa tra il gruppo irbesartan/HCTZ ed il gruppo placebo.

Altri eventi clinici probabilmente o possibilmente correlati, o di incerta correlazione alla terapia verificatisi con frequenza da 0,5% a < 1% e con un'incidenza leggermente superiore in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide rispetto a pazienti trattati con placebo sono: edema, disfunzione sessuale, diarrea, vertigini (ortostatiche), vampate, modificazioni della libido, tachicardia, gonfiore delle estremità. Nessuno di questi eventi ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento.

In rari casi, in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, si sono verificate delle variazioni dei parametri di laboratorio generalmente associate alla terapia tiazidica (aumento di azotemia, creatinina e creatininchinasi, diminuzione di potassiemia e sodiemia). Queste variazioni sono state raramente significative.

Ulteriori informazioni relative ai singoli componenti: altri effetti indesiderati precedentemente riportati per ciascuno dei singoli componenti potrebbero essere potenziali effetti indesiderati per Karvezide, anche se non osservati in studi clinici.

Irbesartan: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) si sono verificati con frequenza simile nei gruppi di trattamento irbesartan e placebo, con l'eccezione di cefalea, traumi muscoloscheletrici e vampate. La cefalea si è riscontrata con frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con placebo. I traumi muscoloscheletrici di diverso tipo ed eziologia si sono verificati con incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; questi eventi sono stati giudicati dagli sperimentatori come non correlati al farmaco. Le vampate si sono verificate nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan ed in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La frequenza delle

vampate non è stata correlata alla dose, né è stata accompagnata da altri segni clinici, e non è noto se esiste correlazione con irbesartan.

I seguenti ulteriori eventi avversi, indipendentemente dalla correlazione alla terapia, sono stati riportati con una frequenza ≥ 1% in studi clinici con irbesartan in monoterapia e questa non ha mostrato differenze statisticamente significative dal placebo: infezioni respiratorie, dolore muscoloscheletrico/mialgia, tosse, dolore toracico, dispepsia/pirosi gastrica, dolore addominale, rash, ansia/nervosismo, UTI.

Come con altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema).

Nessuna variazione significativa dei parametri di laboratorio clinicamente rilevante è stata notata durante gli studi clinici controllati. Sebbene aumenti significativi della creatinchinasi plasmatica si sono verificati più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan rispetto al gruppo placebo (1,7% e 0,7% rispettivamente), nessuno di questi è stato classificato come grave, tale da richiedere interruzione del trattamento, o è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili.

Idroclorotiazide: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) riportati con l'uso dell'idroclorotiazide in monoterapia includono: anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, costipazione, ittero (colestatico intraepatico), pancreatite, scialoadenite, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione midollare, reazioni di fotosensibilità, febbre, rash, reazioni lupoidi cutanee, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni anafilattiche, epidermolisi necro-tossica, difficoltà respiratoria (inclusi: polmonite ed edema polmonare), iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iposodiemia e ipopotassiemia), aumenti di colesterolo e trigliceridi, disfunzione renale, nefrite interstiziale, spasmo muscolare, debolezza, irrequietezza, visione offuscata transitoria, sensazione di testa vuota, ipotensione posturale, vertigine, parestesia, aritmie cardiache, disturbi del sonno, depressione.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Karvezide. Il paziente deve essere strettamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni farmaci anti-aritmici.

Irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni; Codice ATC: C09D A.

Karvezide è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT_1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e calo in potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema di renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva della pressione arteriosa dose-dipendente. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mm Hg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mm Hg.

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mm Hg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mm Hg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di Karvezide 150/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per Karvezide 150/12,5 mg e Karvezide 300/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli efficaci e sicuri abbassamenti della pressione arteriosa ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mm Hg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con Karvezide l'ipertensione "rebound" non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto della combinazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

L'efficacia di Karvezide non è influenzata dall'età o dal sesso. Quando irbesartan viene somministrato inseme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di Karvezide la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Karvezide. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministarzione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima *CYP*2C9; l'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due farmaci in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;

- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);

- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;

- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza preclinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del farmaco, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C e nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Karvezide sono confezionate in astucci di cartone contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:
Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, F-33440 Ambarès, Francia

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 15 ottobre 1997 dalla Agence du Médicament (143-147 Boulevard Anatole France, 93200 Saint Denis).

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo del confezionamento secondario

Karvezide 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

28 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU Regno Unito

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

Karvezide 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

Karvezide 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

56 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

Karvezide 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

Karvezide 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

98 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

Karvezide 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

Karvezide 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

28 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

Karvezide 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

Karvezide 300/12,5 mg compresse

irbesartan/ idroclorotiazide

56 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

Karvezide 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

Karvezide 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

98 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

Karvezide 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Karvezide 150/12,5 mg compresse

Irbesartan/idroclorotiazide

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Questo medicinale le è stato prescritto dal suo medico. L'uso è strettamente personale. In questo foglio illustrativo troverà una serie di informazioni necessarie all'assunzione del farmaco. Se ha domande e se vuole ulteriori informazioni si rivolga al suo medico o al suo farmacista. Conservi questo foglio illustrativo per tutto il periodo della terapia con Karvezide, potrebbe volerlo leggere di nuovo.

COMPOSIZIONE

I principi attivi contenuti nelle compresse di Karvezide sono l'irbesartan e l'idroclorotiazide. Ogni compressa di Karvezide 150/12,5 mg contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato,. silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

Le compresse di Karvezide sono fornite in confezioni blister da 28, 56 o 98.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Karvezide è un'associazione di due sostanze attive: l'irbesartan e l'idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa.

L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (i cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di Karvezide agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci se somministrati singolarmente.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

PRODUTTORE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1 rue de la Vierge
F-33440 Ambarès - Francia

QUANDO DEVE ESSERE UTILIZZATO Karvezide?

Karvezide è usato per il trattamento della pressione alta (ipertensione) quando l'associazione di due sostanze attive è ritenuta più appropriata. Questo è normalmente il caso in cui il trattamento con una sostanza attiva da sola non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

Il suo medico ha riscontrato che la sua pressione arteriosa è al di sopra della norma per la sua età. La pressione alta, se trascurata, può danneggiare i vasi sanguigni in una serie di organi come il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi, può portare all'infarto, all'insufficienza renale o cardiaca, all'ictus o alla cecità. Generalmente, la pressione alta è asintomatica prima che il danno si manifesti. Quindi il controllo della pressione sanguigna è necessario per verificare la normalità dei valori.

La pressione alta può essere trattata e controllata con farmaci come Karvezide. Il suo medico le avrà anche raccomandato uno stile di vita appropriato per aiutarla ad abbassare la pressione (perdere peso, evitare di fumare, ridurre il consumo di alcolici e limitare il consumo di sale). Il suo medico avrà anche incoraggiato un'attività fisica regolare e leggera (non eccessiva) come il camminare ed il nuoto.

INFORMAZIONI IMPORTANTI DA CONOSCERE PRIMA DI PRENDERE Karvezide

Quando non deve essere usato Karvezide?

Non prenda Karvezide in caso di:

- gravidanza in atto o presunta,
- gravidanza programmata,
- allattamento al seno,
- gravi problemi al fegato o ai reni (rivolgersi al proprio medico curante in caso di dubbio),
- difficoltà ad urinare,
- condizione associata a un persistente elevato livello di calcio o a un basso livello di potassio nel sangue,
- allergia ad uno qualsiasi dei componenti (vedi 'Composizione') o ai farmaci derivati dalla sulfonamide.

In caso si verifichi una di queste condizioni, chieda consiglio al suo medico o al suo farmacista.

Altre precauzioni appropriate da conoscere prima dell'uso

Esistono determinate condizioni attuali o precedenti che richiedono un'attenzione particolare prima e durante l'assunzione di Karvezide. Quindi, prima di assumere il farmaco, informi il suo medico se soffre di:

- vomito o diarrea eccessivi,
- disturbi renali, compreso il trapianto renale,
- disturbi cardiaci,
- disturbi epatici,
- diabete,
- lupus eritematoso (anche conosciuto come lupus o LES).

Deve anche avvisare il suo medico se segue una dieta a basso contenuto di sale.

Sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito, o un battito cardiaco eccessivamente veloce possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in Karvezide): in tali casi è necessario che consulti il suo medico curante.

In caso di interventi chirurgici o di anestesia, si assicuri che il medico sia al corrente che lei sta prendendo le compresse di Karvezide.

L'idroclorotiazide, contenuta in questo prodotto, può dare dei risultati falsi positivi all'esame antidoping.

È POSSIBILE ASSUMERE Karvezide INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Informi il suo medico che lei sta prendendo altri farmaci, compresi quelli che non richiedono ricetta medica.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in Karvezide possono interagire con altri farmaci. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme con Karvezide, se non sotto stretto controllo medico. Si consigliano precauzioni speciali (es. analisi del sangue) se sta prendendo supplementi di potassio, sostitutivi del sale che contengono potassio o risparmiatori di potassio, altri diuretici, alcuni lassativi, farmaci per il trattamento della gotta, supplementi di vitamina D, medicinali per controllare il battito cardiaco o per il diabete (farmaci per uso orale o insulina). È anche importante per il suo medico curante saper che lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore o per l'artrite.

È POSSIBILE USARE Karvezide IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

L'uso di Karvezide durante la gravidanza o l'allattamento è sconsigliato (veda "Quando non deve essere assunto Karvezide?").

È POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Karvezide?

È improbabile che Karvezide influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO DEVE PRENDERE Karvezide?

Le compresse devono essere prese regolarmente, come indicato dal suo medico.

Generalmente Karvezide sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia antipertensiva precedente non abbia fornito un adeguato abbassamento della pressione del sangue. Il suo medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con Karvezide.

Il dosaggio normale di Karvezide è una compressa al giorno. Si dovrebbe raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento. Nel caso la pressione sanguigna non dovesse abbassarsi adeguatamente con Karvezide, il suo medico può prescrivere in aggiunta un altro farmaco.

Karvezide può essere preso con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite bevendo dell'acqua. Deve cercare di prendere il farmaco alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del suo medico.

Karvezide non deve essere somministrato ai bambini (< 18 anni).

SOVRADOSAGGIO

In caso di assunzione eccessiva del farmaco, o se un bambino ingerisce le compresse, contattati il suo medico immediatamente.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non assuma una doppia dose per compensare la dose mancata.

CI SONO EFFETTI COLLATERALI QUANDO SI PRENDE **Karvezide?**

Tutti i medicinali possono causare effetti collaterali.

Gli effetti collaterali causati da Karvezide sono generalmente rari e temporanei. Sono generalmente di entità lieve e non richiedono l'interruzione della terapia.

Negli studi clinici, i sintomi o sensazioni più spesso segnalati da pazienti in trattamento con Karvezide o placebo (compresse di zucchero) sono stati: mal di testa, vertigini, affaticamento, nausea/vomito, o disturbi urinari. Di questi sintomi, solamente l'affaticamento è stato segnalato più spesso in pazienti in trattamento con Karvezide rispetto a pazienti trattati con placebo.

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti collaterali associati con ciascuna dei componenti non possono essere esclusi. Negli studi clinici con irbesartan da solo, disturbi minori più facilmente correlati all'attività fisica (come stiramenti muscolari e slogature) e, in rare occasioni, vampate, sono stati riportati più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo (compresse di zucchero). Non è chiaro se questi siano stati causati dal farmaco. I sintomi o le sensazioni più spesso riportate dai pazienti che prendevano irbesartan o placebo sono stati: infezioni respiratorie (come raffreddori o influenza), dolori (come mal di testa e dolori muscolari), e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo.

Raramente, pazienti che prendono farmaci simili hanno sviluppato un gonfiore localizzato del viso, delle labbra e/o della lingua. Questo può verificarsi talvolta anche per irbesartan. Se pensa che ciò le stia accadendo o se ha difficoltà a respirare smetta di prendere Karvezide e richiami immediatamente l'attenzione di un medico.

L'altro componente di Karvezide (l'idroclorotiazide) è stato associato raramente a degli effetti collaterali più gravi che riguardano il sangue, la pelle o i reni. Anche se ciò non è stato osservato con Karvezide, il verificarsi di questi effetti collaterali non può essere escluso.

Se avverte sintomi o sensazioni anormali, mentre è in terapia con Karvezide, deve consultare il suo medico o il farmacista e chiedere il loro consiglio.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Karvezide

Tenere tutti i farmaci fuori dalla portata dei bambini.

Conservare le compresse di Karvezide a temperature non superiori ai 30°C e nel confezionamento originale.

La scadenza è stampata sull'esterno della confezione e sul blister. Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. Non rimuovere le compresse dal blister prima dell'assunzione.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sulla sua malattia o sul trattamento, chieda al suo medico o al farmacista.

Per ulteriori informazioni su questo prodotto, contattati il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SA/NV
chée de la Hulpe 185 / Terhulpsestwg 185
B-1170 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tel. : +32 2 352 74 60

Danmark
BRISTOL-MYERS SQUIBB
Jaegersborgvej 64-66
DK-2800 Lyngby
Tel. : +45 45 93 05 06

Deutschland
BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH
Sapporobogen 6-8
D-80609 München
Tel. : +49 89 12 14 20

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB AEBE
11° χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας
GR-144 51 Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ : +30 1 281 33 90

España
BRISTOL-MYERS, S.A.
c/ Almansa, 101
E-28040 Madrid
Tel. : +34 91 456 53 00

France
BRISTOL-MYERS SQUIBB
La Grande Arche Nord
F-92044 Paris La Défense Cedex
Tel. : +33 1 40 90 66 99

Ireland
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Watery Lane
IRL-Swords, Co. Dublin
Tel. : +353 1 840 62 44

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB SpA
Via Paolo di Dono 73
I-00142 Roma
Tel. : +39 06 50 39 61

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SA/NV
chée de la Hulpe 185 / Terhulpsestwg 185
B-1170 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Belgium
Tel. : +32 2 352 74 60

Nederland
BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Vijzelmolenlaan 9
NL-3447 GX Woerden
Tel. : +31 34 857 42 22

Österreich
BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Columbusgasse 4
A-1101 Wien
Tel. : +43 1 60 14 30

Portugal
BRISTOL-MYERS SQUIBB
FARMACÊUTICA PORTUGUESA, LDA
Quinta da Fonte
P-2780 Porto Salvo
Tel. : +351 1 440 70 00

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Valkjärventie 2
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel. : +358 9 43 57 73 00

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Box 15200
S-161 15 Bromma
Tel. : +46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA-UK
Tel. : +44 181 754 37 40

Karvezide 300/12,5 mg compresse

Irbesartan/idroclorotiazide

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Questo medicinale le è stato prescritto dal suo medico. L'uso è strettamente personale. In questo foglio illustrativo troverà una serie di informazioni necessarie all'assunzione del farmaco. Se ha domande e se vuole ulteriori informazioni si rivolga al suo medico o al suo farmacista. Conservi questo foglio illustrativo per tutto il periodo della terapia con Karvezide, potrebbe volerlo leggere di nuovo.

COMPOSIZIONE

I principi attivi contenuti nelle compresse di Karvezide sono l'irbesartan e l'idroclorotiazide. Ogni compressa di Karvezide 300/12,5 mg contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

Le compresse di Karvezide sono fornite in confezioni blister da 28, 56 o 98.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Karvezide è un'associazione di due sostanze attive: l'irbesartan e l'idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa.

L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (i cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di Karvezide agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci se somministrati singolarmente.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Swakeleys House, Milton Road
Ickenham UB10 8 PU - Regno Unito

PRODUTTORE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1 rue de la Vierge
F-33440 Ambarès - Francia

QUANDO DEVE ESSERE UTILIZZATO Karvezide?

Karvezide è usato per il trattamento della pressione alta (ipertensione) quando l'associazione di due sostanze attive è ritenuta più appropriata. Questo è normalmente il caso in cui il trattamento con una sostanza attiva da sola non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

Il suo medico ha riscontrato che la sua pressione arteriosa è al di sopra della norma per la sua età. La pressione alta, se trascurata, può danneggiare i vasi sanguigni in una serie di organi come il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi, può portare all'infarto, all'insufficienza renale o cardiaca, all'ictus o alla cecità. Generalmente, la pressione alta è asintomatica prima che il danno si manifesti. Quindi il controllo della pressione sanguigna è necessario per verificare la normalità dei valori.

La pressione alta può essere trattata e controllata con farmaci come Karvezide. Il suo medico le avrà anche raccomandato uno stile di vita appropriato per aiutarla ad abbassare la pressione (perdere peso, evitare di fumare, ridurre il consumo di alcolici e limitare il consumo di sale). Il suo medico avrà anche incoraggiato un'attività fisica regolare e leggera (non eccessiva) come il camminare ed il nuoto.

INFORMAZIONI IMPORTANTI DA CONOSCERE PRIMA DI PRENDERE Karvezide

Quando non deve essere usato Karvezide?

Non prenda Karvezide in caso di:

- gravidanza in atto o presunta,
- gravidanza programmata,
- allattamento al seno,
- gravi problemi al fegato o ai reni (rivolgersi al proprio medico curante in caso di dubbio),
- difficoltà ad urinare,
- condizione associata a un persistente elevato livello di calcio o a un basso livello di potassio nel sangue,
- allergia ad uno qualsiasi dei componenti (vedi 'Composizione') o ai farmaci derivati dalla sulfonamide.

In caso si verifichi una di queste condizioni, chieda consiglio al suo medico o al suo farmacista.

Altre precauzioni appropriate da conoscere prima dell'uso

Esistono determinate condizioni attuali o precedenti che richiedono un'attenzione particolare prima e durante l'assunzione di Karvezide. Quindi, prima di assumere il farmaco, informi il suo medico se soffre di:

- vomito o diarrea eccessivi,
- disturbi renali, compreso il trapianto renale,
- disturbi cardiaci,
- disturbi epatici,
- diabete,
- lupus eritematoso (anche conosciuto come lupus o LES).

Deve anche avvisare il suo medico se segue una dieta a basso contenuto di sale.

Sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito, o un battito cardiaco eccessivamente veloce possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in Karvezide): in tali casi è necessario che consulti il suo medico curante.

In caso di interventi chirurgici o di anestesia, si assicuri che il medico sia al corrente che lei sta prendendo le compresse di Karvezide.

L'idroclorotiazide, contenuta in questo prodotto, può dare dei risultati falsi positivi all'esame antidoping.

È POSSIBILE ASSUMERE Karvezide INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Informi il suo medico che lei sta prendendo altri farmaci, compresi quelli che non richiedono ricetta medica.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in Karvezide possono interagire con altri farmaci. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme con Karvezide, se non sotto stretto controllo medico. Si consigliano precauzioni speciali (es. analisi del sangue) se sta prendendo supplementi di potassio, sostitutivi del sale che contengono potassio o risparmiatori di potassio, altri diuretici, alcuni lassativi, farmaci per il trattamento della gotta, supplementi di vitamina D, medicinali per controllare il battito cardiaco o per il diabete (farmaci per uso orale o insulina). È anche importante per il suo medico curante saper che lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore o per l'artrite.

È POSSIBILE USARE Karvezide IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

L'uso di Karvezide durante la gravidanza o l'allattamento è sconsigliato (veda "Quando non deve essere assunto Karvezide?").

È POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Karvezide?

È improbabile che Karvezide influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO DEVE PRENDERE Karvezide?

Le compresse devono essere prese regolarmente, come indicato dal suo medico.

Generalmente Karvezide sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia antipertensiva precedente non abbia fornito un adeguato abbassamento della pressione del sangue. Il suo medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con Karvezide.

Il dosaggio normale di Karvezide è una compressa al giorno. Si dovrebbe raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento. Nel caso la pressione sanguigna non dovesse abbassarsi adeguatamente con Karvezide, il suo medico può prescrivere in aggiunta un altro farmaco.

Karvezide può essere preso con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite bevendo dell'acqua. Deve cercare di prendere il farmaco alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del suo medico.

Karvezide non deve essere somministrato ai bambini (< 18 anni).

SOVRADOSAGGIO

In caso di assunzione eccessiva del farmaco, o se un bambino ingerisce le compresse, contattati il suo medico immediatamente.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non assuma una doppia dose per compensare la dose mancata.

CI SONO EFFETTI COLLATERALI QUANDO SI PRENDE Karvezide?

Tutti i medicinali possono causare effetti collaterali.

Gli effetti collaterali causati da Karvezide sono generalmente rari e temporanei. Sono generalmente di entità lieve e non richiedono l'interruzione della terapia.

Negli studi clinici, i sintomi o sensazioni più spesso segnalati da pazienti in trattamento con Karvezide o placebo (compresse di zucchero) sono stati: mal di testa, vertigini, affaticamento, nausea/vomito, o disturbi urinari. Di questi sintomi, solamente l'affaticamento è stato segnalato più spesso in pazienti in trattamento con Karvezide rispetto a pazienti trattati con placebo.

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti collaterali associati con ciascuna dei componenti non possono essere esclusi. Negli studi clinici con irbesartan da solo, disturbi minori più facilmente correlati all'attività fisica (come stiramenti muscolari e slogature) e, in rare occasioni, vampate, sono stati riportati più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo (compresse di zucchero). Non è chiaro se questi siano stati causati dal farmaco. I sintomi o le sensazioni più spesso riportate dai pazienti che prendevano irbesartan o placebo sono stati: infezioni respiratorie (come raffreddori o influenza), dolori (come mal di testa e dolori muscolari), e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo.

Raramente, pazienti che prendono farmaci simili hanno sviluppato un gonfiore localizzato del viso, delle labbra e/o della lingua. Questo può verificarsi talvolta anche per irbesartan. Se pensa che ciò le stia accadendo o se ha difficoltà a respirare smetta di prendere Karvezide e richiami immediatamente l'attenzione di un medico.

L'altro componente di Karvezide (l'idroclorotiazide) è stato associato raramente a degli effetti collaterali più gravi che riguardano il sangue, la pelle o i reni. Anche se ciò non è stato osservato con Karvezide, il verificarsi di questi effetti collaterali non può essere escluso.

Se avverte sintomi o sensazioni anormali, mentre è in terapia con Karvezide, deve consultare il suo medico o il farmacista e chiedere il loro consiglio.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Karvezide

Tenere tutti i farmaci fuori dalla portata dei bambini.

Conservare le compresse di Karvezide a temperature non superiori ai 30°C e nel confezionamento originale.

La scadenza è stampata sull'esterno della confezione e sul blister. Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. Non rimuovere le compresse dal blister prima dell'assunzione.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sulla sua malattia o sul trattamento, chieda al suo medico o al farmacista.

Per ulteriori informazioni su questo prodotto, contattati il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SA/NV
chée de la Hulpe 185 / Terhulpsestwg 185
B-1170 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tel. +32 2 352 74 60

Danmark
BRISTOL-MYERS SQUIBB
Jaegersborgvej 64-66
DK-2800 Lyngby
Tel. +45 45 93 05 06

Deutschland
BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH
Sapporobogen 6-8
D-80609 München
Tel. +49 89 12 14 20

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB AEBE
11° χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας
GR-144 51 Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ : +30 1 281 33 90

España
BRISTOL-MYERS, S.A.
c/ Almansa, 101
E-28040 Madrid
Tel. +34 91 456 53 00

France
BRISTOL-MYERS SQUIBB
La Grande Arche Nord
F-92044 Paris La Défense Cedex
Tel. : +33 1 40 90 66 99

Ireland
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Watery Lane
IRL-Swords, Co. Dublin
Tel. +353 1 840 62 44

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB SpA
Via Paolo di Dono 73
I-00142 Roma
Tel. : +39 06 50 39 61

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SA/NV
chée de la Hulpe 185 / Terhulpsestwg 185
B-1170 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Belgium
Tel. +32 2 352 74 60

Nederland
BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Vijzelmolenlaan 9
NL-3447 GX Woerden
Tel. : +31 34 857 42 22

Österreich
BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Columbusgasse 4
A-1101 Wien
Tel. +43 1 60 14 30

Portugal
BRISTOL-MYERS SQUIBB
FARMACÊUTICA PORTUGUESA, LDA
Quinta da Fonte
P-2780 Porto Salvo
Tel. : +351 1 440 70 00

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Valkjärventie 2
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel. : +358 9 43 57 73 00

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Box 15200
S-161 15 Bromma
Tel. : +46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA-UK
Tel. : +44 181 754 37 40

99A1414

DECRETO 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «MIRAPEXIN pramipexolo».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/051/001 MIRAPEXIN - 0,088 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse orale;

EU/1/97/051/002 MIRAPEXIN - 0,088 mg - compressa 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse orale;

EU/1/97/051/003 MIRAPEXIN - 0,18 mg compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale;

EU/1/97/051/004 MIRAPEXIN - 0,18 mg - compressa - 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale;

EU/1/97/051/005 MIRAPEXIN - 0,7 mg compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale;

EU/1/97/051/006 MIRAPEXIN - 0,7 mg - compressa 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse orale;

EU/1/97/051/007 MIRAPEXIN - 0,88 mg compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale;

EU/1/97/051/008 MIRAPEXIN - 0,88 mg compressa 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale;

EU/1/97/051/009 MIRAPEXIN - 1,1 mg compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale;

EU/1/97/051/010 MIRAPEXIN - 1,1 mg - compressa 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale.

Titolare A.I.C.: Pharmacia & Upjhon S.A. Route d'Esch 52 1470 Luxembourg Grand-Duchè du Luxembourg.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 23 febbraio 1998, n. C(98) 408 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «MIRAPEXIN pramipexolo» notificata alla Repubblica italiana il 25 febbraio 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 30 marzo 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 22 dicembre 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *A* le confezioni della specialità medicinale MIRAPEXIN 30 compresse da 0,088, 30 compresse da 0,18 mg, 30 compresse da 0,7 mg, e le altre confezioni in *C;*

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «MIRAPEXIN pramipexolo» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta

Art. 1.

Alla specialità medicinale «MIRAPEXIN pramipexolo» - nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

MIRAPEXIN - 0,088 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090011/E (in base 10), 10JC0V (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,088 mg - compressa - 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090023/E (in base 10), 10JC17 (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,18 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090035/E (in base 10), 10JC1M (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,18 mg - compressa - 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090047/E (in base 10), 10JC1Z (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,7 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090050/E (in base 10), 10JC22 (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,7 mg - compressa - 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090062/E (in base 10), 10JC2G (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,88 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090074/E (in base 10), 10JC2U (in base 32);

MIRAPEXIN - 0,88 mg - compressa - 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090086/E (in base 10), 10JC36 (in base 32);

MIRAPEXIN - 1,1 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090098/E (in base 10), 10JC3L (in base 32);

MIRAPEXIN - 1,1 mg - compressa - 100 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090100/E (in base 10), 10JC3N (in base 32);

Titolare A.I.C.: Pharmacia & Upjhon S.A. - Route d'Esch 52 - 1470 Luxembourg - Grand-Duchè du Luxembourg.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale MIRAPEXIN derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

MIRAPEXIN - 0,088 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090011/E (in base 10), 10JC0V (in base 32); classe *A* al prezzo ex factory di L. 11.512 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 19.000 compresa I.V.A.

MIRAPEXIN - 0,18 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090035/E (in base 10), 10JC1M (in base 32); classe *A* al prezzo ex factory di L. 23.025 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 38.000 compresa I.V.A.

MIRAPEXIN - 0,7 mg - compressa - 30 compresse confezionate in blister da 10 compresse - orale - n. 034090050/E (in base 10), 10JC22 (in base 32); classe *A* al prezzo ex factory di L. 90.887 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 150.000 compresa I.V.A.

Le altre confezioni sono classificate in «*C*».

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Pharmacia & Upjhon S.A Route d'Esch 52 - 1470 Luxembourg Grand-Duchè du Luxembourg.

Roma, 18 febbraio 1999

Il dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRAPEXIN 0,088 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di MIRAPEXIN 0,088 mg contiene 0,088 mg di pramipexolo base (equivalenti a 0,125 mg di sale pramipexolo [dicloridrato monoidrato]).
Per cortesia, notare che le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MIRAPEXIN compresse è indicato nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata, in associazione a levodopa, cisè durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, prima o dopo i pasti. La dose giornaliera va suddivisa in 3 somministrazioni uguali.

Trattamento iniziale
I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purchè non compaiano effetti collaterali gravi.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI MIRAPEXIN				
Settimana	Posologia (mg base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 X 0,088	0,264	3 X 0,125	0,375
2	3 X 0,18	0,54	3 X 0,25	0,75
3	3 X 0,36	1,08	3 X 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Trattamento di mantenimento
La dose individuale di mantenimento per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Durante l'incremento della dose, in tre studi clinici su pazienti, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della tollerabilità. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Dosi giornaliere superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di MIRAPEXIN, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

Per le potenziali interazioni farmacocinetiche con la levodopa, che possono essere diverse nei pazienti di sesso maschile e femminile, si veda il paragrafo 4.5.

Posologia in pazienti con compromissione renale
L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

Pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min: la dose giornaliera di MIRAPEXIN va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno).

Pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min: MIRAPEXIN deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Posologia in pazienti con compromissione epatica
La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poichè circa il 90% della dose assorbita è escreta tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di MIRAPEXIN.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Quando MIRAPEXIN compresse viene prescritto a pazienti con compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2. Un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive). Durante l'incremento posologico iniziale di MIRAPEXIN si possono verificare discinesie. L'incidenza di discinesie iniziali può essere maggiore nelle donne. In caso si manifestino discinesie, la dose di levodopa deve essere ridotta.

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verifichino alterazioni della visione.

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poichè gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Selegilina e levodopa non influenzano la farmacocinetica del

pramipexolo. In un piccolo studio di farmacocinetica condotto su 9 volontari sani l'entità totale dell'assorbimento e dell'eliminazione della levodopa non è stata modificata dalla contemporanea somministrazione di pramipexolo, mentre la velocità di assorbimento della levodopa è risultata aumentata (vedi 4.2.3) in 4 volontari sani su 9, tutti di sesso femminile. La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci. I farmaci inclusi in questa categoria sono: cimetidina, diltiazem, chinidina, chinina, ranitidina, triamterene, verapamil, digossina, procainamide e trimetoprim. Anche l'amantadina è eliminata tramite questa via renale. Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a MIRAPEXIN si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.
Durante l'incremento della dose di MIRAPEXIN si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri farmaci antiparkinsoniani.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). MIRAPEXIN deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Poichè il trattamento con MIRAPEXIN inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.
Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di MIRAPEXIN nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di farmaco (valutata mediante radiomarcatura) nel latte è maggiore rispetto a quella ematica.
Non essendo disponibili dati clinici, MIRAPEXIN non deve essere somministrato durante l'allattamento, se possibile. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare l'automobile o usare macchinari potenzialmente pericolosi, fino a quando non abbiano verificato l'incidenza degli effetti di MIRAPEXIN nel loro caso.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente durante la somministrazione di MIRAPEXIN che non con somministrazione di placebo: nausea, stipsi, sonnolenza e allucinazioni. Gli eventi avversi più frequenti in combinazione con levodopa sono le discinesie. Questi effetti indesiderati diminuiscono continuando la terapia: stipsi, nausea e discinesie tendono addirittura a scomparire.

L'incidenza dell'ipotensione in seguito a trattamento con MIRAPEXIN rispetto al trattamento con placebo, non è aumentata. Comunque, in alcuni pazienti, all'inizio della terapia può manifestarsi ipotensione, specialmente se l'incremento della dose di MIRAPEXIN è avvenuto troppo rapidamente.

Vedere anche paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego"

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque i più probabili effetti indesiderati dovrebbero essere quelli correlati al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di fluidi per via endovenosa e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il pramipexolo è un agonista della dopamina(codice ATC N04B C) e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, ed ha una affinità preferenziale per i recettori D_3; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Nei pazienti, MIRAPEXIN allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico.
Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1500 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, hanno ricevuto terapia concomitante con levodopa, e hanno sofferto di complicazioni motorie.

Negli studi clinici controllati l'efficacia di MIRAPEXIN si è mantenuta per circa 6 mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo riduce la velocità, ma non l'entità complessiva dell'assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata.
Circa il 90% del farmaco (14C marcato) assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nella scimmia. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono valutati completamente estrapolabili.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del

pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Aspetto di MIRAPEXIN compresse:

Dosaggio (mg base/mg sale)	Aspetto
0,088/0,125	piatta, rotonda, 6 mm di diametro, non divisibile
0,18/0,25	piatta, ovale, 7,86 x 5,63 mm, divisibile
0,7/1,0	piatta, rotonda, 9 mm di diametro, divisibile
0,88/1,25	Piatta, ovale, 11,81 x 8,46 mm, divisibile
1,1/1,5	Piatta, rotonda, 11 mm di diametro, divisibile

Tutte le compresse sono bianche e il codice impresso.

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone, magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità farmaceutiche

6.3 Periodo di validità

24 mesi (data di scadenza indicata sulla confezione)

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile alla luce. Conservare nella confezione di origine fino al momento dell'uso.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astucci contenenti 30 o 100 compresse confezionate in blister di alluminio da 10 compresse ciascuno.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti (vedi 6.4)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacia & Upjohn S.A., Route d'Esch 52, 1470 Luxembourg, G.D. Luxembourg

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRAPEXIN 0,18 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di MIRAPEXIN 0,18 mg contiene 0,18 mg di pramipexolo base (equivalenti a 0,25 mg di sale pramipexolo [dicloridrato monoidrato]).
Per cortesia, notare che le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MIRAPEXIN compresse è indicato nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata, in associazione a levodopa, cisè durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off")

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, prima o dopo i pasti. La dose giornaliera va suddivisa in 3 somministrazioni uguali.

Trattamento iniziale
I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purchè non compaiano effetti collaterali gravi.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI MIRAPEXIN				
Settimana	Posologia (mg base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 X 0,088	0,264	3 X 0,125	0,375
2	3 X 0,18	0,54	3 X 0,25	0,75
3	3 X 0,36	1,08	3 X 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Trattamento di mantenimento
La dose individuale di mantenimento per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Durante l'incremento della dose, in tre studi clinici su pazienti, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della tollerabilità. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Dosi giornaliere superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di MIRAPEXIN, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

Per le potenziali interazioni farmacocinetiche con la levodopa, che possono essere diverse nei pazienti di sesso maschile e femminile, si veda il paragrafo 4.5.

Posologia in pazienti con compromissione renale
L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

Pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min: la dose giornaliera di MIRAPEXIN va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno).

Pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min: MIRAPEXIN deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Posologia in pazienti con compromissione epatica
La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poichè circa il 90% della dose assorbita è escreta tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di MIRAPEXIN.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Quando MIRAPEXIN compresse viene prescritto a pazienti con compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2. Un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive). Durante l'incremento posologico iniziale di MIRAPEXIN si possono verificare discinesie. L'incidenza di discinesie iniziali può essere maggiore nelle donne. In caso si manifestino discinesie, la dose di levodopa deve essere ridotta.

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verifichino alterazioni della visione.

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poichè gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Selegilina e levodopa non influenzano la farmacocinetica del

pramipexolo. In un piccolo studio di farmacocinetica condotto su 9 volontari sani l'entità totale dell'assorbimento e dell'eliminazione della levodopa non è stata modificata dalla contemporanea somministrazione di pramipexolo, mentre la velocità di assorbimento della levodopa è risultata aumentata (vedi 4.2.3) in 4 volontari sani su 9, tutti di sesso femminile. La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci. I farmaci inclusi in questa categoria sono: cimetidina, diltiazem, chinidina, chinina, ranitidina, triamterene, verapamil, digossina, procainamide e trimetoprim. Anche l'amantadina è eliminata tramite questa via renale. Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a MIRAPEXIN si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.
Durante l'incremento della dose di MIRAPEXIN si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri farmaci antiparkinsoniani.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). MIRAPEXIN deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Poichè il trattamento con MIRAPEXIN inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.
Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di MIRAPEXIN nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di farmaco (valutata mediante radiomarcatura) nel latte è maggiore rispetto a quella ematica.
Non essendo disponibili dati clinici, MIRAPEXIN non deve essere somministrato durante l'allattamento, se possibile. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare l'automobile o usare macchinari potenzialmente pericolosi, fino a quando non abbiano verificato l'incidenza degli effetti di MIRAPEXIN nel loro caso.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente durante la somministrazione di MIRAPEXIN che non con somministrazione di placebo: nausea, stipsi, sonnolenza e allucinazioni. Gli eventi avversi più frequenti in combinazione con levodopa sono le discinesie. Questi effetti indesiderati diminuiscono continuando la terapia: stipsi, nausea e discinesie tendono addirittura a scomparire.

L'incidenza dell'ipotensione in seguito a trattamento con MIRAPEXIN rispetto al trattamento con placebo, non è aumentata. Comunque, in alcuni pazienti, all'inizio della terapia può manifestarsi ipotensione, specialmente se l'incremento della dose di MIRAPEXIN è avvenuto troppo rapidamente.

Vedere anche paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego"

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque i più probabili effetti indesiderati dovrebbero essere quelli correlati al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di fluidi per via endovenosa e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il pramipexolo è un agonista della dopamina (codice ATC N04B C) e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, ed ha una affinità preferenziale per i recettori D_3; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Nei pazienti, MIRAPEXIN allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico.
Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1500 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, hanno ricevuto terapia concomitante con levodopa, e hanno sofferto di complicazioni motorie.

Negli studi clinici controllati l'efficacia di MIRAPEXIN si è mantenuta per circa 6 mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo riduce la velocità, ma non l'entità complessiva dell'assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata.
Circa il 90% del farmaco (14C marcato) assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nella scimmia. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono valutati completamente estrapolabili.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del

pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Aspetto di MIRAPEXIN compresse:

Dosaggio (mg base/mg sale)	Aspetto
0,088/0,125	piatta, rotonda, 6 mm di diametro, non divisibile
0,18/0,25	piatta, ovale, 7,86 x 5,63 mm, divisibile
0,7/1,0	piatta, rotonda, 9 mm di diametro, divisibile
0,88/1,25	Piatta, ovale, 11,81 x 8,46 mm, divisibile
1,1/1,5	Piatta, rotonda, 11 mm di diametro, divisibile

Tutte le compresse sono bianche e il codice impresso.

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone, magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità farmaceutiche

6.3 Periodo di validità

24 mesi (data di scadenza indicata sulla confezione)

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile alla luce. Conservare nella confezione di origine fino al momento dell'uso.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astucci contenenti 30 o 100 compresse confezionate in blister di alluminio da 10 compresse ciascuno.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti (vedi 6.4)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacia & Upjohn S.A., Route d'Esch 52, 1470 Luxembourg, G.D. Luxembourg

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRAPEXIN 0,7 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di MIRAPEXIN 0,7 mg contiene 0,7 mg di pramipexolo base (equivalenti a 1,0 mg di sale pramipexolo [dicloridrato monoidrato]).
Per cortesia, notare che le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MIRAPEXIN compresse è indicato nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata, in associazione a levodopa, cisè durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, prima o dopo i pasti. La dose giornaliera va suddivisa in 3 somministrazioni uguali.

Trattamento iniziale
I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purchè non compaiano effetti collaterali gravi.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI MIRAPEXIN				
Settimana	Posologia (mg base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 X 0,088	0,264	3 X 0,125	0,375
2	3 X 0,18	0,54	3 X 0,25	0,75
3	3 X 0,36	1,08	3 X 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad un a dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Trattamento di mantenimento
La dose individuale di mantenimento per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Durante l'incremento della dose, in tre studi clinici su pazienti, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della tollerabilità. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Dosi giornaliere superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di MIRAPEXIN, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

Per le potenziali interazioni farmacocinetiche con la levodopa, che possono essere diverse nei pazienti di sesso maschile e femminile, si veda il paragrafo 4.5.

Posologia in pazienti con compromissione renale
L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

Pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min: la dose giornaliera di MIRAPEXIN va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno).

Pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min: MIRAPEXIN deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due volte se la clearancè della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Posologia in pazienti con compromissione epatica
La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poichè circa il 90% della dose assorbita è escreta tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di MIRAPEXIN.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Quando MIRAPEXIN compresse viene prescritto a pazienti con compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2. Un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive). Durante l'incremento posologico iniziale di MIRAPEXIN si possono verificare discinesie. L'incidenza di discinesie iniziali può essere maggiore nelle donne. In caso si manifestino discinesie, la dose di levodopa deve essere ridotta.

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verifichino alterazioni della visione.

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poichè gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Selegilina e levodopa non influenzano la farmacocinetica del

pramipexolo. In un piccolo studio di farmacocinetica condotto su 9 volontari sani l'entità totale dell'assorbimento e dell'eliminazione della levodopa non è stata modificata dalla contemporanea somministrazione di pramipexolo, mentre la velocità di assorbimento della levodopa è risultata aumentata (vedi 4.2.3) in 4 volontari sani su 9, tutti di sesso femminile. La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci. I farmaci inclusi in questa categoria sono: cimetidina, diltiazem, chinidina, chinina, ranitidina, triamterene, verapamil, digossina, procainamide e trimetoprim. Anche l'amantadina è eliminata tramite questa via renale. Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a MIRAPEXIN si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.
Durante l'incremento della dose di MIRAPEXIN si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri farmaci antiparkinsoniani.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). MIRAPEXIN deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Poichè il trattamento con MIRAPEXIN inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.
Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di MIRAPEXIN nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di farmaco (valutata mediante radiomarcatura) nel latte è maggiore rispetto a quella ematica.
Non essendo disponibili dati clinici, MIRAPEXIN non deve essere somministrato durante l'allattamento, se possibile. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare l'automobile o usare macchinari potenzialmente pericolosi, fino a quando non abbiano verificato l'incidenza degli effetti di MIRAPEXIN nel loro caso.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente durante la somministrazione di MIRAPEXIN che non con somministrazione di placebo: nausea, stipsi, sonnolenza e allucinazioni. Gli eventi avversi più frequenti in combinazione con levodopa sono le discinesie. Questi effetti indesiderati diminuiscono continuando la terapia: stipsi, nausea e discinesie tendono addirittura a scomparire.

L'incidenza dell'ipotensione in seguito a trattamento con MIRAPEXIN rispetto al trattamento con placebo, non è aumentata. Comunque, in alcuni pazienti, all'inizio della terapia può manifestarsi ipotensione, specialmente se l'incremento della dose di MIRAPEXIN è avvenuto troppo rapidamente.

Vedere anche paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego"

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque i più probabili effetti indesiderati dovrebbero essere quelli correlati al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di fluidi per via endovenosa e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il pramipexolo è un agonista della dopamina (codice ATC N04B C) e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, ed ha una affinità preferenziale per i recettori D_3; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Nei pazienti, MIRAPEXIN allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico.
Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1500 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, hanno ricevuto terapia concomitante con levodopa, e hanno sofferto di complicazioni motorie.

Negli studi clinici controllati l'efficacia di MIRAPEXIN si è mantenuta per circa 6 mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo riduce la velocità, ma non l'entità complessiva dell'assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata.
Circa il 90% del farmaco (14C marcato) assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione (t½) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nella scimmia. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono valutati completamente estrapolabili.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del

pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Aspetto di MIRAPEXIN compresse:

Dosaggio (mg base/mg sale)	Aspetto
0,088/0,125	piatta, rotonda, 6 mm di diametro, non divisibile
0,18/0,25	piatta, ovale, 7,86 x 5,63 mm, divisibile
0,7/1,0	piatta, rotonda, 9 mm di diametro, divisibile
0,88/1,25	Piatta, ovale, 11,81 x 8,46 mm, divisibile
1,1/1,5	Piatta, rotonda, 11 mm di diametro, divisibile

Tutte le compresse sono bianche e il codice impresso.

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone, magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità farmaceutiche

6.3 Periodo di validità

24 mesi (data di scadenza indicata sulla confezione)

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile alla luce. Conservare nella confezione di origine fino al momento dell'uso.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astucci contenenti 30 o 100 compresse confezionate in blister di alluminio da 10 compresse ciascuno.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti (vedi 6.4)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacia & Upjohn S.A., Route d'Esch 52, 1470 Luxembourg, G.D. Luxembourg

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRAPEXIN 0,88 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compresa di MIRAPEXIN 0,88 mg contiene 0,88 mg di pramipexolo base (equivalenti a 1,25 mg di sale pramipexolo [dicloridrato monoidrato]).
Per cortesia, notare che le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MIRAPEXIN compresse è indicato nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata, in associazione a levodopa, cisè durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, prima o dopo i pasti. La dose giornaliera va suddivisa in 3 somministrazioni uguali.

Trattamento iniziale
I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purchè non compaiano effetti collaterali gravi.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI MIRAPEXIN				
Settimana	Posologia (mg base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 X 0,088	0,264	3 X 0,125	0,375
2	3 X 0,18	0,54	3 X 0,25	0,75
3	3 X 0,36	1,08	3 X 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Trattamento di mantenimento
La dose individuale di mantenimento per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Durante l'incremento della dose, in tre studi clinici su pazienti, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della tollerabilità. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Dosi giornaliere superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di MIRAPEXIN, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

Per le potenziali interazioni farmacocinetiche con la levodopa, che possono essere diverse nei pazienti di sesso maschile e femminile, si veda il paragrafo 4.5.

Posologia in pazienti con compromissione renale
L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

Pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min: la dose giornaliera di MIRAPEXIN va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno).

Pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min: MIRAPEXIN deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Posologia in pazienti con compromissione epatica
La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poichè circa il 90% della dose assorbita è escreta tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di MIRAPEXIN.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Quando MIRAPEXIN compresse viene prescritto a pazienti con compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2. Un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive). Durante l'incremento posologico iniziale di MIRAPEXIN si possono verificare discinesie. L'incidenza di discinesie iniziali può essere maggiore nelle donne. In caso si manifestino discinesie, la dose di levodopa deve essere ridotta.

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verifichino alterazioni della visione.

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poichè gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Selegilina e levodopa non influenzano la farmacocinetica del

pramipexolo. In un piccolo studio di farmacocinetica condotto su 9 volontari sani l'entità totale dell'assorbimento e dell'eliminazione della levodopa non è stata modificata dalla contemporanea somministrazione di pramipexolo, mentre la velocità di assorbimento della levodopa è risultata aumentata (vedi 4.2.3) in 4 volontari sani su 9, tutti di sesso femminile. La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci. I farmaci inclusi in questa categoria sono: cimetidina, diltiazem, chinidina, chinina, ranitidina, triamterene, verapamil, digossina, procainamide e trimetoprim. Anche l'amantadina è eliminata tramite questa via renale. Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a MIRAPEXIN si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.
Durante l'incremento della dose di MIRAPEXIN si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri farmaci antiparkinsoniani.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). MIRAPEXIN deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Poichè il trattamento con MIRAPEXIN inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.
Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di MIRAPEXIN nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di farmaco (valutata mediante radiomarcatura) nel latte è maggiore rispetto a quella ematica.
Non essendo disponibili dati clinici, MIRAPEXIN non deve essere somministrato durante l'allattamento, se possibile. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare l'automobile o usare macchinari potenzialmente pericolosi, fino a quando non abbiano verificato l'incidenza degli effetti di MIRAPEXIN nel loro caso.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente durante la somministrazione di MIRAPEXIN che non con somministrazione di placebo: nausea, stipsi, sonnolenza e allucinazioni. Gli eventi avversi più frequenti in combinazione con levodopa sono le discinesie. Questi effetti indesiderati diminuiscono continuando la terapia: stipsi, nausea e discinesie tendono addirittura a scomparire.

L'incidenza dell'ipotensione in seguito a trattamento con MIRAPEXIN rispetto al trattamento con placebo, non è aumentata. Comunque, in alcuni pazienti, all'inizio della terapia può manifestarsi ipotensione, specialmente se l'incremento della dose di MIRAPEXIN è avvenuto troppo rapidamente.

Vedere anche paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego"

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque i più probabili effetti indesiderati dovrebbero essere quelli correlati al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di fluidi per via endovenosa e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il pramipexolo è un agonista della dopamina (codice ATC N04B C) e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, ed ha una affinità preferenziale per i recettori D_3; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Nei pazienti, MIRAPEXIN allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico.
Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1500 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, hanno ricevuto terapia concomitante con levodopa, e hanno sofferto di complicazioni motorie.

Negli studi clinici controllati l'efficacia di MIRAPEXIN si è mantenuta per circa 6 mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo riduce la velocità, ma non l'entità complessiva dell'assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata.
Circa il 90% del farmaco (14C marcato) assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione ($t½$) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nella scimmia. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono valutati completamente estrapolabili.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del

pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Aspetto di MIRAPEXIN compresse:

Dosaggio (mg base/mg sale)	Aspetto
0,088/0,125	piatta, rotonda, 6 mm di diametro, non divisibile
0,18/0,25	piatta, ovale, 7,86 x 5,63 mm, divisibile
0,7/1,0	piatta, rotonda, 9 mm di diametro, divisibile
0,88/1,25	Piatta, ovale, 11,81 x 8,46 mm, divisibile
1,1/1,5	Piatta, rotonda, 11 mm di diametro, divisibile

Tutte le compresse sono bianche e il codice impresso.

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone, magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità farmaceutiche

6.3 Periodo di validità

24 mesi (data di scadenza indicata sulla confezione)

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile alla luce. Conservare nella confezione di origine fino al momento dell'uso.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astucci contenenti 30 o 100 compresse confezionate in blister di alluminio da 10 compresse ciascuno.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti (vedi 6.4)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacia & Upjohn S.A., Route d'Esch 52, 1470 Luxembourg, G.D. Luxembourg

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRAPEXIN 1,1 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di MIRAPEXIN 1,1 mg contiene 1,1 mg di pramipexolo base (equivalenti a 1,5 mg di sale pramipexolo [dicloridrato monoidrato]).
Per cortesia, notare che le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MIRAPEXIN compresse è indicato nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata, in associazione a levodopa, cisè durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, prima o dopo i pasti. La dose giornaliera va suddivisa in 3 somministrazioni uguali.

Trattamento iniziale
I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purchè non compaiano effetti collaterali gravi.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI MIRAPEXIN				
Settimana	Posologia (mg base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 X 0,088	0,264	3 X 0,125	0,375
2	3 X 0,18	0,54	3 X 0,25	0,75
3	3 X 0,36	1,08	3 X 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Trattamento di mantenimento
La dose individuale di mantenimento per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Durante l'incremento della dose, in tre studi clinici su pazienti, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della tollerabilità. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Dosi giornaliere superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di MIRAPEXIN, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

Per le potenziali interazioni farmacocinetiche con la levodopa, che possono essere diverse nei pazienti di sesso maschile e femminile, si veda il paragrafo 4.5.

Posologia in pazienti con compromissione renale
L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

Pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min: la dose giornaliera di MIRAPEXIN va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno).

Pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min: MIRAPEXIN deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di MIRAPEXIN del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Posologia in pazienti con compromissione epatica
La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poichè circa il 90% della dose assorbita è escreta tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di MIRAPEXIN.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Quando MIRAPEXIN compresse viene prescritto a pazienti con compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2. Un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive). Durante l'incremento posologico iniziale di MIRAPEXIN si possono verificare discinesie. L'incidenza di discinesie iniziali può essere maggiore nelle donne. In caso si manifestino discinesie, la dose di levodopa deve essere ridotta.

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verifichino alterazioni della visione.

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poichè gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Selegilina e levodopa non influenzano la farmacocinetica del

pramipexolo. In un piccolo studio di farmacocinetica condotto su 9 volontari sani l'entità totale dell'assorbimento e dell'eliminazione della levodopa non è stata modificata dalla contemporanea somministrazione di pramipexolo, mentre la velocità di assorbimento della levodopa è risultata aumentata (vedi 4.2.3) in 4 volontari sani su 9, tutti di sesso femminile. La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i farmaci. I farmaci inclusi in questa categoria sono: cimetidina, diltiazem, chinidina, chinina, ranitidina, triamterene, verapamil, digossina, procainamide e trimetoprim. Anche l'amantadina è eliminata tramite questa via renale. Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a MIRAPEXIN si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.
Durante l'incremento della dose di MIRAPEXIN si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri farmaci antiparkinsoniani.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). MIRAPEXIN deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Poichè il trattamento con MIRAPEXIN inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.
Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di MIRAPEXIN nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di farmaco (valutata mediante radiomarcatura) nel latte è maggiore rispetto a quella ematica.
Non essendo disponibili dati clinici, MIRAPEXIN non deve essere somministrato durante l'allattamento, se possibile. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare l'automobile o usare macchinari potenzialmente pericolosi, fino a quando non abbiano verificato l'incidenza degli effetti di MIRAPEXIN nel loro caso.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente durante la somministrazione di MIRAPEXIN che non con somministrazione di placebo: nausea, stipsi, sonnolenza e allucinazioni. Gli eventi avversi più frequenti in combinazione con levodopa sono le discinesie. Questi effetti indesiderati diminuiscono continuando la terapia: stipsi, nausea e discinesie tendono addirittura a scomparire.

L'incidenza dell'ipotensione in seguito a trattamento con MIRAPEXIN rispetto al trattamento con placebo, non è aumentata. Comunque, in alcuni pazienti, all'inizio della terapia può manifestarsi ipotensione, specialmente se l'incremento della dose di MIRAPEXIN è avvenuto troppo rapidamente.

Vedere anche paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego"

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque i più probabili effetti indesiderati dovrebbero essere quelli correlati al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di fluidi per via endovenosa e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il pramipexolo è un agonista della dopamina (codice ATC N04B C) e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, ed ha una affinità preferenziale per i recettori D_3; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Nei pazienti, MIRAPEXIN allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico.
Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1500 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, hanno ricevuto terapia concomitante con levodopa, e hanno sofferto di complicazioni motorie.

Negli studi clinici controllati l'efficacia di MIRAPEXIN si è mantenuta per circa 6 mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo riduce la velocità, ma non l'entità complessiva dell'assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata.
Circa il 90% del farmaco (14C marcato) assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione (t½) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nella scimmia. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono valutati completamente estrapolabili.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del

pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Aspetto di MIRAPEXIN compresse:

Dosaggio (mg base/mg sale)	Aspetto
0,088/0,125	piatta, rotonda, 6 mm di diametro, non divisibile
0,18/0,25	piatta, ovale, 7,86 x 5,63 mm, divisibile
0,7/1,0	piatta, rotonda, 9 mm di diametro, divisibile
0,88/1,25	Piatta, ovale, 11,81 x 8,46 mm, divisibile
1,1/1,5	Piatta, rotonda, 11 mm di diametro, divisibile

Tutte le compresse sono bianche e il codice impresso.

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone, magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità farmaceutiche

6.3 Periodo di validità

24 mesi (data di scadenza indicata sulla confezione)

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile alla luce. Conservare nella confezione di origine fino al momento dell'uso.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astucci contenenti 30 o 100 compresse confezionate in blister di alluminio da 10 compresse ciascuno.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti (vedi 6.4)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacia & Upjohn S.A., Route d'Esch 52, 1470 Luxembourg, G.D. Luxembourg

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo

Pharmacia & Upjohn N.V., Rijksweg 12, B-2870 Puurs, Belgio.

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 12 marzo 1996 dal Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu, 1010 Brussels, Belgio.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
MIRAPEXIN 0,088 MG CONFEZIONE DA 30

Mirapexin 0,088 mg
0,088 *mg di pramipexolo equivalenti a*
pramipexolo dicloridrato monoidrato
0,125 mg

30 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,088 mg equivalenti a 0,125 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C. n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 0,088 MG CONFEZIONE DA 100

Mirapexin 0,088 mg
0,088 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
0,125 mg

100 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,088 mg equivalenti a 0,125 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C. n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN 0,088 MG IMBALLAGGIO BLISTER

Mirapexin
pramipexolo

0,088 mg
Pharmacia & Upjohn S. A.

LOTTO n°/SCADENZA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 0,18 MG CONFEZIONE DA 30

Mirapexin 0,18 mg
0,18 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
0,25 mg

30 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,18 mg equivalenti a 0,25 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C. n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 0,18 MG CONFEZIONE DA 100

Mirapexin 0,18 mg
0,18 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoìdrato
0,25 mg

100 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,18 mg equivalenti a 0,25 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C. n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN 0,18 MG IMBALLAGGIO BLISTER

Mirapexin
pramipexolo

0,18 mg
Pharmacia & Upjohn S. A.

LOTTO n°/SCADENZA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 0,7 MG CONFEZIONE DA 30

Mirapexin 0,7 mg
0,7 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
1,0 mg

30 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,7 mg equivalenti a 1,0 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C. n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
MIRAPEXIN 0,7 MG CONFEZIONE DA 100

Mirapexin 0,7 mg
0,7 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
1,0 mg

100 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,7 mg equivalenti a 1,0 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN 0,7 MG IMBALLAGGIO BLISTER

Mirapexin
pramipexolo

0,7 mg
Pharmacia & Upjohn S. A.

LOTTO n°/SCADENZA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 0,88 MG CONFEZIONE DA 30

Mirapexin 0,88 mg
0,88 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
1,25 mg

30 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,88 mg equivalenti a 1,25 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C. n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
MIRAPEXIN 0,88 MG CONFEZIONE DA 100

Mirapexin 0,88 mg
0,88 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
1,25 mg

100 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 0,88 mg equivalenti a 1,25 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN 0,88 MG IMBALLAGGIO BLISTER

Mirapexin
pramipexolo

0.88 mg
Pharmacia & Upjohn S.A.

LOTTO n° /SCADENZA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 1,1 MG CONFEZIONE DA 30

Mirapexin 1,1 mg
1,1 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
1,5 mg

30 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 1,1 mg equivalenti a 1,5 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO MIRAPEXIN 1,1 MG CONFEZIONE DA 100

Mirapexin 1,1 mg
1.1 mg di pramipexolo equivalenti a
pramipexolo dicloridrato monoidrato
1,5 mg

100 compresse

Uso orale

Ogni compressa contiene:
pramipexolo 1,1 mg equivalenti a 1,5 mg di
pramipexolo dicloridrato monoidrato

Per ulteriori informazioni, per cortesia leggere il foglio illustrativo accluso

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini
Proteggere dalla luce

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

A.I.C n°

SCADENZA
LOTTO n°

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN 1,1 MG IMBALLAGGIO BLISTER

Mirapexin
pramipexolo

1.1 mg
Pharmacia & Upjohn S.A.

LOTTO n°/SCADENZA

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

MIRAPEXIN 0,088 mg
0,088 mg di pramipexolo equivalenti
a pramipexolo sale
0, 125 mg
Foglio illustrativo per il paziente

Cosa deve sapere su MIRAPEXIN

Per cortesia, legga attentamente questo foglio Illustrativo. Contiene un riassunto delle informazioni disponibili sul farmaco. Le informazioni riportate in questo foglio illustrativo riguardano solo MIRAPEXIN. Se dopo averlo letto ha ulteriori domande, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Il farmaco si chiama MIRAPEXIN 0,088 mg. Ogni compressa contiene 0,088 mg di pramipexolo base (equivalenti a 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato sale) come principio attivo. Le compresse contengono anche: mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone e magnesio stearato.

MIRAPEXIN è disponibile nelle confezioni da 30 e 100 compresse.

MIRAPEXIN appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati dopamino-agonisti che stimolano i recettori dopaminergici del cervello.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di MIRAPEXIN è:

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN compresse è prodotto da:

Pharmacia & Upjohn N.V./S.A.
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

Attività di MIRAPEXIN
MIRAPEXIN compresse viene assunto dai pazienti per il trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata in combinazione con levodopa.

Prima di iniziare il trattamento

Avverta il medico o il farmacista se:

- è allergico al principio attivo pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN:
- è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando:
- ha una compromissione renale:
- assume altri farmaci, in particolare: farmaci con effetti sulla funzionalità renale o che vengono escreti dai reni per esempio cimetidina e altri farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson, per esempio amantadina:

MIRAPEXIN può causare allucinazioni e sonnolenza (torpore) in alcuni pazienti. Prima di conoscere gli effetti di MIRAPEXIN su di Lei, non utilizzi l'automobile e non usi macchinari potenzialmente pericolosi.
Si raccomanda un'attenzione particolare durante la gravidanza. I benefici di MIRAPEXIN devono essere valutati rispetto i possibili effetti sul feto. MIRAPEXIN non è consigliato durante l'allattamento, ed è probabile che arresti la lattazione.

Si deve sottoporre a controlli della vista ad intervalli regolari o nel caso si verifichino problemi della visione
Se soffre di malattie cardiache, consulti il Suo dottore. La pressione sanguigna deve essere misurata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.

In caso di dubbio, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Come assumere il farmaco

Per l'assunzione del farmaco segua le istruzioni del Suo medico e legga sempre il foglio illustrativo.

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua nel seguente modo:

Lei inizierà la terapia assumendo 0,264 mg di pramipexolo base (0,375 mg di pramipexolo sale) al giorno divisi in 3 dosi. La dose giornaliera sarà incrementata gradualmente ogni 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose appropriata per lei. Poi manterrà questo dosaggio, che sarà compreso tra 0,264 mg e 3,3 mg di pramipexolo base (0,375 mg e 4,5 mg di pramipexolo sale) al giorno. Questa dose giornaliera sarà suddivisa in 3 dosi.

Se ha una compromissione renale, il Suo medico potrà ridurLe la dose.

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Non prenda più di una dose per volta.

Se prende per errore troppe compresse, deve immediatamente chiedere aiuto rivolgendosi al Suo medico o al più vicino ospedale (non guidi l'automobile). Porti sempre con sè il contenitore delle medicine, anche se è vuoto.

Effetti indesiderati che possono essere causati da MIRAPEXIN

MIRAPEXIN può causare i seguenti effetti collaterali:

- Nausea
- Stipsi
- Sonnolenza (torpore)
- Allucinazioni (fenomeni visivi anormali)
- Discinesia (movimenti involontari anormali)

Qualora si dovesse verificare uno di questi effetti collaterali, in modo persistente o che Le causa problemi, avverta il Suo medico.

Qualora si dovessero verificare altri effetti collaterali diversi da quelli elencati, avverta il Suo medico o il farmacista.

Come conservare il farmaco

Le compresse non devono essere usate dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

MIRAPEXIN compresse deve essere conservato nella confezione fino al momento dell'uso. Una volta tolte dalla confezione le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Foglio illustrativo redatto nel Giugno 1997

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare i rappresentanti per la vendita locali:

Belgique/België
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 727 4400

Danmark
Pharmacia & Upjohn SA
Overgaden neden Vandet 7
1414 Kobenhavn K
tel. no. (32) 96 52 00
fax. no. (32) 96 70 40

Deutschland
Pharmacia & Upjohn GmbH
Von- Humboldt-Str 10
64646 Heppenheim
tel. no. (6252) 7040
fax. no. (6252) 70 45 81

Ελλάδα
Pharmacia & Upjohn Hellas A.E.
Μαρίνου Αντύπα 62-66
141 21 Ν. Ηράκλειο -Αθήνα
Τηλ. (1) 27 10 600
Τελεφαξ (1) 27 98 292

España
Pharmacia & Upjohn Farmoquimica S.A.
Albacede 5/70 planta
28027 - Madrid
tel. no. (1) 405 40 12
fax. no. (1) 589 51 44

France
Pharmacia et Upjohn
1 rue Antoine Lavoisier
78280 Guyancourt
tel. no. 30 64 34 00
fax. no. 30 43 44 45

Ireland
Pharmacia & Upjohn Ltd.
PO Box 1752
Airways Industrial Estate
Boeing Road
Dublin 17
tel. no. (1) 842 87 33
fax. no. (1) 842 89 36

Italia
Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Via Robert Koch 1-2
20152 Milano
tel. no. (2) 433 81
fax. no. (2) 48 38 27 34

Luxembourg
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
B - 1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 2 727 4400

Nederland
Pharmacia & Upjohn b.v.
Postbus 17
3440 AA Woerden
tel. no. (34) 8 49 49 49
fax. no. (34) 8 49 49 50

Österreich
Pharmacy & Upjohn Pharma Handels Ges m b h
Oberlaaer-Str 251
1101 Wien
tel. no. (1) 68 66 380
fax. no. (1) 68 66 384

Portugal
Pharmacia & Upjohn Laboratories Lda
Avenida do Forte no.3
2795 Carnaxide
tel. no (1) 141 84 913
fax. no. (1) 141 84 913

Suomi
Oy Pharmacia Ab
Rajatorpantie 41C
01640 Vantaa
tel. no. (9) 852 071
fax.no. (9) 852 1094

Sverige
Pharmacia & Upjohn Sverige AB
1112 87 Skärholmen
tel. no. (8) 695 75 77
fax. no. (8) 695 41 35

United Kingdom
Pharmacia & Upjohn Ltd.
Davy Avenue
Milton Keynes
MK5 8PH, England
tel. no. (1908) 66 11 01
fax no. (1908) 69 00 91

MIRAPEXIN 0,18 mg
0,18 mg di pramipexolo equivalenti
a pramipexolo sale
0,25 mg
Foglio illustrativo per il paziente

Cosa deve sapere su MIRAPEXIN

Per cortesia, legga attentamente questo foglio Illustrativo. Contiene un riassunto delle informazioni disponibili sul farmaco. Le informazioni riportate in questo foglio illustrativo riguardano solo MIRAPEXIN. Se dopo averlo letto ha ulteriori domande, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Il farmaco si chiama MIRAPEXIN 0,18 mg. Ogni compressa contiene 0,18 mg di pramipexolo base (equivalenti a 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato sale) come principio attivo. Le compresse contengono anche: mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone e magnesio stearato.

MIRAPEXIN è disponibile nelle confezioni da 30 e 100 compresse.

MIRAPEXIN appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati dopamino-agonisti che stimolano i recettori dopaminergici del cervello.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di MIRAPEXIN è:

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN compresse è prodotto da:

Pharmacia & Upjohn N.V./S.A.
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

Attività di MIRAPEXIN
MIRAPEXIN compresse viene assunto dai pazienti per il trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata in combinazione con levodopa.

Prima di iniziare il trattamento

Avverta il medico o il farmacista se:

- è allergico al principio attivo pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN:
- è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando:
- ha una compromissione renale:
- assume altri farmaci, in particolare: farmaci con effetti sulla funzionalità renale o che vengono escreti dai reni per esempio cimetidina e altri farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson, per esempio amantadina.

MIRAPEXIN può causare allucinazioni e sonnolenza (torpore) in alcuni pazienti. Prima di conoscere gli effetti di MIRAPEXIN su di Lei, non utilizzi l'automobile e non usi macchinari potenzialmente pericolosi.
Si raccomanda un'attenzione particolare durante la gravidanza. I benefici di MIRAPEXIN devono essere valutati rispetto i possibili effetti sul feto. MIRAPEXIN non è consigliato durante l'allattamento, ed è probabile che arresti la lattazione.

Si deve sottoporre a controlli della vista ad intervalli regolari o nel caso si verifichino problemi della visione.
Se soffre di malattie cardiache, consulti il Suo dottore. La pressione sanguigna deve essere misurata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.

In caso di dubbio, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Come assumere il farmaco

Per l'assunzione del farmaco segua le istruzioni del Suo medico e legga sempre il foglio illustrativo.

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua nel seguente modo:

Lei inizierà la terapia assumendo 0,264 mg di pramipexolo base (0,375 mg di pramipexolo sale) al giorno divisi in 3 dosi. La dose giornaliera sarà incrementata gradualmente ogni 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose appropriata per lei. Poi manterrà questo dosaggio, che sarà compreso tra 0,264 mg e 3,3 mg di pramipexolo base (0,375 mg e 4,5 mg di pramipexolo sale) al giorno. Questa dose giornaliera sarà suddivisa in 3 dosi.

Se ha una compromissione renale, il Suo medico potrà ridurLe la dose.

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Non prenda più di una dose per volta.

Se prende per errore troppe compresse, deve immediatamente chiedere aiuto rivolgendosi al Suo medico o al più vicino ospedale (non guidi l'automobile). Porti sempre con sè il contenitore delle medicine, anche se è vuoto.

Effetti indesiderati che possono essere causati da MIRAPEXIN

MIRAPEXIN può causare i seguenti effetti collaterali:

- Nausea
- Stipsi
- Sonnolenza (torpore)
- Allucinazioni (fenomeni visivi anormali)
- Discinesia (movimenti involontari anormali)

Qualora si dovesse verificare uno di questi effetti collaterali, in modo persistente o che Le causa problemi, avverta il Suo medico.

Qualora si dovessero verificare altri effetti collaterali diversi da quelli elencati, avverta il Suo medico o il farmacista.

Come conservare il farmaco

Le compresse non devono essere usate dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

MIRAPEXIN compresse deve essere conservato nella confezione fino al momento dell'uso. Una volta tolte dalla confezione le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Foglio illustrativo redatto nel Giugno 1997

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare i rappresentanti per la vendita locali:

Belgique/België
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 727 4400

Danmark
Pharmacia & Upjohn SA
Overgaden neden Vandet 7
1414 Kobenhavn K
tel. no. (32) 96 52 00
fax. no. (32) 96 70 40

Deutschland
Pharmacia & Upjohn GmbH
Von- Humboldt-Str 10
64646 Heppenheim
tel. no. (6252) 7040
fax. no. (6252) 70 45 81

Ελλάδα
Pharmacia & Upjohn Hellas A.E.
Μαρίνου Αντύπα 62-66
141 21 Ν. Ηράκλειο -Αθήνα
Τηλ. (1) 27 10 600
Τελεφαξ (1) 27 98 292

España
Pharmacia & Upjohn Farmoquimica S.A.
Albacede 5/70 planta
28027 - Madrid
tel. no. (1) 405 40 12
fax. no. (1) 589 51 44

France
Pharmacia et Upjohn
1 rue Antoine Lavoisier
78280 Guyancourt
tel. no. 30 64 34 00
fax. no. 30 43 44 45

Ireland
Pharmacia & Upjohn Ltd.
PO Box 1752
Airways Industrial Estate
Boeing Road
Dublin 17
tel. no. (1) 842 87 33
fax. no. (1) 842 89 36

Italia
Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Via Robert Koch 1-2
20152 Milano
tel. no. (2) 433 81
fax. no. (2) 48 38 27 34

Luxembourg
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
B - 1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 2 727 4400

Nederland
Pharmacia & Upjohn b.v.
Postbus 17
3440 AA Woerden
tel. no. (34) 8 49 49 49
fax. no. (34) 8 49 49 50

Österreich
Pharmacy & Upjohn Pharma Handels Ges m b h
Oberlaaer-Str 251
1101 Wien
tel. no. (1) 68 66 380
fax. no. (1) 68 66 384

Portugal
Pharmacia & Upjohn Laboratories Lda
Avenida do Forte no.3
2795 Carnaxide
tel. no (1) 141 84 913
fax. no. (1) 141 84 913

Suomi
Oy Pharmacia Ab
Rajatorpantie 41C
01640 Vantaa
tel. no. (9) 852 071
fax.no. (9) 852 1094

Sverige
Pharmacia & Upjohn Sverige AB
1112 87 Skärholmen
tel. no. (8) 695 75 77
fax. no. (8) 695 41 35

United Kingdom
Pharmacia & Upjohn Ltd.
Davy Avenue
Milton Keynes
MK5 8PH, England
tel. no. (1908) 66 11 01
fax no. (1908) 69 00 91

MIRAPEXIN 0,7 mg
0,7 mg di pramipexolo equivalenti
a pramipexolo sale
1,0 mg
Foglio illustrativo per il paziente

Cosa deve sapere su MIRAPEXIN

Per cortesia, legga attentamente questo foglio Illustrativo. Contiene un riassunto delle informazioni disponibili sul farmaco. Le informazioni riportate in questo foglio illustrativo riguardano solo MIRAPEXIN. Se dopo averlo letto ha ulteriori domande, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Il farmaco si chiama MIRAPEXIN 0,7 mg. Ogni compressa contiene 0,7 mg di pramipexolo base (equivalenti a 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato sale) come principio attivo. Le compresse contengono anche: mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone e magnesio stearato.

MIRAPEXIN è disponibile nelle confezioni da 30 e 100 compresse.

MIRAPEXIN appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati dopamino-agonisti che stimolano i recettori dopaminergici del cervello.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di MIRAPEXIN è:

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN compresse è prodotto da:

Pharmacia & Upjohn N.V./S.A.
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

Attività di MIRAPEXIN
MIRAPEXIN compresse viene assunto dai pazienti per il trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata in combinazione con levodopa.

Prima di iniziare il trattamento

Avverta il medico o il farmacista se:

- è allergico al principio attivo pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN:
- è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando:
- ha una compromissione renale:
- assume altri farmaci, in particolare: farmaci con effetti sulla funzionalità renale o che vengono escreti dai reni per esempio cimetidina e altri farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson, per esempio amantadina.

MIRAPEXIN può causare allucinazioni e sonnolenza (torpore) in alcuni pazienti. Prima di conoscere gli effetti di MIRAPEXIN su di Lei, non utilizzi l'automobile e non usi macchinari potenzialmente pericolosi.
Si raccomanda un'attenzione particolare durante la gravidanza. I benefici di MIRAPEXIN devono essere valutati rispetto i possibili effetti sul feto. MIRAPEXIN non è consigliato durante l'allattamento, ed è probabile che arresti la lattazione.

Si deve sottoporre a controlli della vista ad intervalli regolari o nel caso si verifichino problemi della visione
Se soffre di malattie cardiache, consulti il Suo dottore. La pressione sanguigna deve essere misurata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.

In caso di dubbio, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Come assumere il farmaco

Per l'assunzione del farmaco segua le istruzioni del Suo medico e legga sempre il foglio illustrativo.

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua nel seguente modo:

Lei inizierà la terapia assumendo 0,264 mg di pramipexolo base (0,375 mg di pramipexolo sale) al giorno divisi in 3 dosi. La dose giornaliera sarà incrementata gradualmente ogni 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose appropriata per lei. Poi manterrà questo dosaggio, che sarà compreso tra 0,264 mg e 3,3 mg di pramipexolo base (0,375 mg e 4,5 mg di pramipexolo sale) al giorno. Questa dose giornaliera sarà suddivisa in 3 dosi.

Se ha una compromissione renale, il Suo medico potrà ridurLe la dose.

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Non prenda più di una dose per volta.

Se prende per errore troppe compresse, deve immediatamente chiedere aiuto rivolgendosi al Suo medico o al più vicino ospedale (non guidi l'automobile). Porti sempre con sè il contenitore delle medicine, anche se è vuoto.

Effetti indesiderati che possono essere causati da MIRAPEXIN

MIRAPEXIN può causare i seguenti effetti collaterali:

- Nausea
- Stipsi
- Sonnolenza (torpore)
- Allucinazioni (fenomeni visivi anormali)
- Discinesia (movimenti involontari anormali)

Qualora si dovesse verificare uno di questi effetti .collaterali, in modo persistente o che Le causa problemi, avverta il Suo medico.

Qualora si dovessero verificare altri effetti collaterali diversi da quelli elencati, avverta il Suo medico o il farmacista.

Come conservare il farmaco

Le compresse non devono essere usate dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

MIRAPEXIN compresse deve essere conservato nella confezione fino al momento dell'uso. Una volta tolte dalla confezione le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Foglio illustrativo redatto nel Giugno 1997

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare i rappresentanti per la vendita locali:

Belgique/België
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 727 4400

Danmark
Pharmacia & Upjohn SA
Overgaden neden Vandet 7
1414 Kobenhavn K
tel. no. (32) 96 52 00
fax. no. (32) 96 70 40

Deutschland
Pharmacia & Upjohn GmbH
Von- Humboldt-Str 10
64646 Heppenheim
tel. no. (6252) 7040
fax. no. (6252) 70 45 81

Ελλάδα
Pharmacia & Upjohn Hellas A.E.
Μαρίνου Αντύπα 62-66
141 21 N. Ηράκλειο -Αθήνα
Τηλ. (1) 27 10 600
Τελεφαξ (1) 27 98 292

España
Pharmacia & Upjohn Farmoquimica S.A.
Albacede 5/70 planta
28027 - Madrid
tel. no. (1) 405 40 12
fax. no. (1) 589 51 44

France
Pharmacia et Upjohn
1 rue Antoine Lavoisier
78280 Guyancourt
tel. no. 30 64 34 00
fax. no. 30 43 44 45

Ireland
Pharmacia & Upjohn Ltd.
PO Box 1752
Airways Industrial Estate
Boeing Road
Dublin 17
tel. no. (1) 842 87 33
fax. no. (1) 842 89 36

Italia
Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Via Robert Koch 1-2
20152 Milano
tel. no. (2) 433 81
fax. no. (2) 48 38 27 34

Luxembourg
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
B - 1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 2 727 4400

Nederland
Pharmacia & Upjohn b.v.
Postbus 17
3440 AA Woerden
tel. no. (34) 8 49 49 49
fax. no. (34) 8 49 49 50

Österreich
Pharmacy & Upjohn Pharma Handels Ges m b h
Oberlaaer-Str 251
1101 Wien
tel. no. (1) 68 66 380
fax. no. (1) 68 66 384

Portugal
Pharmacia & Upjohn Laboratories Lda
Avenida do Forte no.3
2795 Carnaxide
tel. no (1) 141 84 913
fax. no. (1) 141 84 913

Suomi
Oy Pharmacia Ab
Rajatorpantie 41C
01640 Vantaa
tel. no. (9) 852 071
fax.no. (9) 852 1094

Sverige
Pharmacia & Upjohn Sverige AB
1112 87 Skärholmen
tel. no. (8) 695 75 77
fax. no. (8) 695 41 35

United Kingdom
Pharmacia & Upjohn Ltd.
Davy Avenue
Milton Keynes
MK5 8PH, England
tel. no. (1908) 66 11 01
fax no. (1908) 69 00 91

MIRAPEXIN 0,88 mg
0,88 mg di pramipexolo equivalenti
a pramipexolo sale
1,25 mg
Foglio illustrativo per il paziente

Cosa deve sapere su MIRAPEXIN

Per cortesia, legga attentamente questo foglio illustrativo. Contiene un riassunto delle informazioni disponibili sul farmaco. Le informazioni riportate in questo foglio illustrativo riguardano solo MIRAPEXIN. Se dopo averlo letto ha ulteriori domande, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Il farmaco si chiama MIRAPEXIN 0,88 mg. Ogni compressa contiene 0,88 mg di pramipexolo base (equivalenti a 1,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato sale) come principio attivo. Le compresse contengono anche: mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone e magnesio stearato.

MIRAPEXIN è disponibile nelle confezioni da 30 e 100 compresse.

MIRAPEXIN appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati dopamino-agonisti che stimolano i recettori dopaminergici del cervello.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di MIRAPEXIN è:

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN compresse è prodotto da:

Pharmacia & Upjohn N.V./S.A.
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

Attività di MIRAPEXIN
MIRAPEXIN compresse viene assunto dai pazienti per il trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata in combinazione con levodopa.

Prima di iniziare il trattamento

Avverta il medico o il farmacista se:

- è allergico al principio attivo pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN:
- è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando:
- ha una compromissione renale:
- assume altri farmaci, in particolare: farmaci con effetti sulla funzionalità renale o che vengono escreti dai reni per esempio cimetidina e altri farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson, per esempio amantadina.

MIRAPEXIN può causare allucinazioni e sonnolenza (torpore) in alcuni pazienti. Prima di conoscere gli effetti di MIRAPEXIN su di Lei, non utilizzi l'automobile e non usi macchinari potenzialmente pericolosi.
Si raccomanda un'attenzione particolare durante la gravidanza. I benefici di MIRAPEXIN devono essere valutati rispetto i possibili effetti sul feto. MIRAPEXIN non è consigliato durante l'allattamento, ed è probabile che arresti la lattazione.

Si deve sottoporre a controlli della vista ad intervalli regolari o nel caso si verifichino problemi della visione.
Se soffre di malattie cardiache, consulti il Suo dottore. La pressione sanguigna deve essere misurata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.

In caso di dubbio, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Come assumere il farmaco

Per l'assunzione del farmaco segua le istruzioni del Suo medico e legga sempre il foglio illustrativo.

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua nel seguente modo:

Lei inizierà la terapia assumendo 0,264 mg di pramipexolo base (0,375 mg di pramipexolo sale) al giorno divisi in 3 dosi. La dose giornaliera sarà incrementata gradualmente ogni 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose appropriata per lei. Poi manterrà questo dosaggio, che sarà compreso tra 0,264 mg e 3,3 mg di pramipexolo base (0,375 mg e 4,5 mg di pramipexolo sale) al giorno. Questa dose giornaliera sarà suddivisa in 3 dosi.

Se ha una compromissione renale, il Suo medico potrà ridurLe la dose.

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Non prenda più di una dose per volta.

Se prende per errore troppe compresse, deve immediatamente chiedere aiuto rivolgendosi al Suo medico o al più vicino ospedale (non guidi l'automobile). Porti sempre con sè il contenitore delle medicine, anche se è vuoto.

Effetti indesiderati che possono essere causati da MIRAPEXIN

MIRAPEXIN può causare i seguenti effetti collaterali:

- Nausea
- Stipsi
- Sonnolenza (torpore)
- Allucinazioni (fenomeni visivi anormali)
- Discinesia (movimenti involontari anormali)

Qualora si dovesse verificare uno di questi effetti collaterali, in modo persistente o che Le causa problemi, avverta il Suo medico.

Qualora si dovessero verificare altri effetti collaterali diversi da quelli elencati, avverta il Suo medico o il farmacista.

Come conservare il farmaco

Le compresse non devono essere usate dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

MIRAPEXIN compresse deve essere conservato nella confezione fino al momento dell'uso. Una volta tolte dalla confezione le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Foglio illustrativo redatto nel Giugno 1997

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare i rappresentanti per la vendita locali:

Belgique/België
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 727 4400

Danmark
Pharmacia & Upjohn SA
Overgaden neden Vandet 7
1414 Kobenhavn K
tel. no. (32) 96 52 00.
fax. no. (32) 96 70 40

Deutschland
Pharmacia & Upjohn GmbH
Von- Humboldt-Str 10
64646 Heppenheim
tel. no. (6252) 7040
fax. no. (6252) 70 45 81

Ελλάδα
Pharmacia & Upjohn Hellas A.E.
Μαρίνου Αντύπα 62-66
141 21 N. Ηράκλειο -Αθήνα
Τηλ. (1) 27 10 600
Τελεφαξ (1) 27 98 292

España
Pharmacia & Upjohn Farmoquimica S.A.
Albacede 5/70 planta
28027 - Madrid
tel. no. (1) 405 40 12
fax. no. (1) 589 51 44

France
Pharmacia et Upjohn
1 rue Antoine Lavoisier
78280 Guyancourt
tel. no. 30 64 34 00
fax. no. 30 43 44 45

Ireland
Pharmacia & Upjohn Ltd.
PO Box 1752
Airways Industrial Estate
Boeing Road
Dublin 17
tel. no. (1) 842 87 33
fax. no. (1) 842 89 36

Italia
Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Via Robert Koch 1-2
20152 Milano
tel. no. (2) 433 81
fax. no. (2) 48 38 27 34

Luxembourg
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
B - 1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 2 727 4400

Nederland
Pharmacia & Upjohn b.v.
Postbus 17
3440 AA Woerden
tel. no. (34) 8 49 49 49
fax. no. (34) 8 49 49 50

Österreich
Pharmacy & Upjohn Pharma Handels Ges m b h
Oberlaaer-Str 251
1101 Wien
tel. no. (1) 68 66 380
fax. no. (1) 68 66 384

Portugal
Pharmacia & Upjohn Laboratories Lda
Avenida do Forte no.3
2795 Carnaxide
tel. no (1) 141 84 913
fax. no. (1) 141 84 913

Suomi
Oy Pharmacia Ab
Rajatorpantie 41C
01640 Vantaa
tel. no. (9) 852 071
fax.no. (9) 852 1094

Sverige
Pharmacia & Upjohn Sverige AB
1112 87 Skärholmen
tel. no. (8) 695 75 77
fax. no. (8) 695 41 35

United Kingdom
Pharmacia & Upjohn Ltd.
Davy Avenue
Milton Keynes
MK5 8PH, England
tel. no. (1908) 66 11 01
fax no. (1908) 69 00 91

MIRAPEXIN 1,1 mg
1,1 mg di pramipexolo equivalenti
a pramipexolo sale
1,5 mg
Foglio illustrativo per il paziente

Cosa deve sapere su MIRAPEXIN

Per cortesia, legga attentamente questo foglio llustrativo. Contiene un riassunto delle informazioni disponibili sul farmaco. Le informazioni riportate in questo foglio illustrativo riguardano solo MIRAPEXIN. Se dopo averlo letto ha ulteriori domande, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Il farmaco si chiama MIRAPEXIN 1,1 mg. Ogni compressa contiene 1,1 mg di pramipexolo base (equivalenti a 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato sale) come principio attivo. Le compresse contengono anche: mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, polividone e magnesio stearato.

MIRAPEXIN è disponibile nelle confezioni da 30 e 100 compresse.

MIRAPEXIN appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati dopamino-agonisti che stimolano i recettori dopaminergici del cervello.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di MIRAPEXIN è:

Pharmacia & Upjohn S.A.
Route d'Esch 52
1470 Luxembourg
G.D. Luxembourg

MIRAPEXIN compresse è prodotto da:

Pharmacia & Upjohn N.V./S.A.
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

Attività di MIRAPEXIN
MIRAPEXIN compresse viene assunto dai pazienti per il trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico in fase avanzata in combinazione con levodopa.

Prima di iniziare il trattamento

Avverta il medico o il farmacista se:

- è allergico al principio attivo pramipexolo o ad uno dei componenti di MIRAPEXIN:
- è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando:
- ha una compromissione renale:
- assume altri farmaci, in particolare: farmaci con effetti sulla funzionalità renale o che vengono escreti dai reni per esempio cimetidina e altri farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson, per esempio amantadina.

MIRAPEXIN può causare allucinazioni e sonnolenza (torpore) in alcuni pazienti. Prima di conoscere gli effetti di MIRAPEXIN su di Lei, non utilizzi l'automobile e non usi macchinari potenzialmente pericolosi.
Si raccomanda un'attenzione particolare durante la gravidanza. I benefici di MIRAPEXIN devono essere valutati rispetto i possibili effetti sul feto. MIRAPEXIN non è consigliato durante l'allattamento, ed è probabile che arresti la lattazione.

Si deve sottoporre a controlli della vista ad intervalli regolari o nel caso si verifichino problemi della visione.
Se soffre di malattie cardiache, consulti il Suo dottore. La pressione sanguigna deve essere misurata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.

In caso di dubbio, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

Come assumere il farmaco

Per l'assunzione del farmaco segua le istruzioni del Suo medico e legga sempre il foglio illustrativo.

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua nel seguente modo:

Lei inizierà la terapia assumendo 0,264 mg di pramipexolo base (0,375 mg di pramipexolo sale) al giorno divisi in 3 dosi. La dose giornaliera sarà incrementata gradualmente ogni 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose appropriata per lei. Poi manterrà questo dosaggio, che sarà compreso tra 0,264 mg e 3,3 mg di pramipexolo base (0,375 mg e 4,5 mg di pramipexolo sale) al giorno. Questa dose giornaliera sarà suddivisa in 3 dosi.

Se ha una compromissione renale, il Suo medico potrà ridurLe la dose.

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Non prenda più di una dose per volta.

Se prende per errore troppe compresse, deve immediatamente chiedere aiuto rivolgendosi al Suo medico o al più vicino ospedale (non guidi l'automobile). Porti sempre con sè il contenitore delle medicine, anche se è vuoto.

Effetti indesiderati che possono essere causati da MIRAPEXIN

MIRAPEXIN può causare i seguenti effetti collaterali:

- Nausea
- Stipsi
- Sonnolenza (torpore)
- Allucinazioni (fenomeni visivi anormali)
- Discinesia (movimenti involontari anormali)

Qualora si dovesse verificare uno di questi effetti collaterali, in modo persistente o che Le causa problemi, avverta il Suo medico.

Qualora si dovessero verificare altri effetti collaterali diversi da quelli elencati, avverta il Suo medico o il farmacista.

Come conservare il farmaco

Le compresse non devono essere usate dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

MIRAPEXIN compresse deve essere conservato nella confezione fino al momento dell'uso. Una volta tolte dalla confezione le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Foglio illustrativo redatto nel Giugno 1997

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare i rappresentanti per la vendita locali:

Belgique/België
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 727 4400

Danmark
Pharmacia & Upjohn SA
Overgaden neden Vandet 7
1414 København K
tel. no. (32) 96 52 00
fax. no. (32) 96 70 40

Deutschland
Pharmacia & Upjohn GmbH
Von- Humboldt-Str 10
64646 Heppenheim
tel. no. (6252) 7040
fax. no. (6252) 70 45 81

Ελλάδα
Pharmacia & Upjohn Hellas A.E.
Μαρίνου Αντύπα 62-66
141 21 N. Ηράκλειο -Αθήνα
Τηλ. (1) 27 10 600
Τελεφαξ (1) 27 98 292

España
Pharmacia & Upjohn Farmoquimica S.A.
Albacede 5/70 planta
28027 - Madrid
tel. no. (1) 405 40 12
fax. no. (1) 589 51 44

France
Pharmacia et Upjohn
1 rue Antoine Lavoisier
78280 Guyancourt
tel. no. 30 64 34 00
fax. no. 30 43 44 45

Ireland
Pharmacia & Upjohn Ltd.
PO Box 1752
Airways Industrial Estate
Bc eing Road
Dublin 17
tel. no. (1) 842 87 33
fax. no. (1) 842 89 36

Italia
Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Via Robert Koch 1-2
20152 Milano
tel. no. (2) 433 81
fax. no. (2) 48 38 27 34

Luxembourg
Pharmacia & Upjohn NV/SA
Rue de la Fusse/Raketstraat 66
B - 1130 Bruxelles/Brussel
tel. no. (2) 727 4411
fax. no. (2) 2 727 4400

Nederland
Pharmacia & Upjohn b.v.
Postbus 17
3440 AA Woerden
tel. no. (34) 8 49 49 49
fax. no. (34) 8 49 49 50

Österreich
Pharmacy & Upjohn Pharma Handels Ges m b h
Oberlaaer-Str 251
1101 Wien
tel. no. (1) 68 66 380
fax. no. (1) 68 66 384

Portugal
Pharmacia & Upjohn Laboratories Lda
Avenida do Forte no.3
2795 Carnaxide
tel. no (1) 141 84 913
fax. no. (1) 141 84 913

Suomi
Oy Pharmacia Ab
Rajatorpantie 41C
01640 Vantaa
tel. no. (9) 852 071
fax.no. (9) 852 1094

Sverige
Pharmacia & Upjohn Sverige AB
1112 87 Skärholmen
tel. no. (8) 695 75 77
fax. no. (8) 695 41 35

United Kingdom
Pharmacia & Upjohn Ltd.
Davy Avenue
Milton Keynes
MK5 8PH, England
tel. no. (1908) 66 11 01
fax no. (1908) 69 00 91

99A1415

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DE LUCA
Via A. Herio, 21

◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A

◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)

◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonv. Occidentale, 10

◇ **TERAMO**
LIBRERIA DE LUCA
Via Riccitelli, 6

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69

◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27

◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 70/A

◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31

◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C

◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11

◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30-32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47

◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71

◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29-33

◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA
Via Raiola, 69/D

◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253

◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo

◇ **NAPOLI**
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20-23
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168-170
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18

◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;

◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi

◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
GIURIDICA EDINFORM
Via delle Scuole, 38

◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15

◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5

◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16-18

◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12

◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Berengario, 60

◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D

◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160

◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M

◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16

◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A

◇ **TRIESTE**
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)

◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
LIBRERIA EDICOLA CARINCI
Piazza Madonna della Neve, s.n.c.

◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28-30

◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8

◇ **ROMA**
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA EDITALIA
Via dei Prefetti, 16 (Piazza del Parlamento)
LIBRERIA LAURUS ROBUFFO
Via San Martino della Battaglia, 35
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68-70
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027

◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4

◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10

◇ **VITERBO**
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Loc. Pietrare
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37-38

◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA DI A. TERENGHI & DARIO CERIOLI
Galleria E. Martino, 9

◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DI VIALE
Viale Matteotti, 43/A-45

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA LORENZELLI
Via G. D'Alzano, 5

◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13

◇ **BRESSO**
LIBRERIA CORRIDONI
Via Corridoni, 11

◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4

◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15

◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Pulicelli, 1 (ang. p. risorgimento)
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8

◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA - DI LAZZARINI
Corso Mart. Liberazione, 100/A

◇ **LIPOMO**
EDITRICE CESARE NANI
Via Statale Briantea, 79

◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32

◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32

◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 13-15

◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4

◇ **PAVIA**
LIBRERIA GALASSIA
Corso Mazzini, 28

◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA - DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4-5-6
◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8
◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6
◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34
◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Via Ugo Bassi, 38

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81-83

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE I.C.A.P.
Via Vittorio Emanuele, 19
◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14
◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10
◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32
◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17
◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra
◇ **VERCELLI**
CARTOLIBRERIA COPPO
Via Galileo Ferraris, 70

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16
◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16
◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Corso Garibaldi, 38/A
◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14
◇ **FOGGIA**
LIBRERIA PATIERNO
Via Dante, 21
◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30
◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126
◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24
◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30-32
◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19
◇ **SASSARI**
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42

SICILIA

◇ **ACIREALE**
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8-10
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17
◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111
◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106-108
◇ **CATANIA**
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA
Via Vittorio Emanuele, 137
◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132-134
◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55
◇ **PALERMO**
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15-19
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225
◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259
◇ **SIRACUSA**
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA
Piazza Euripide, 22
◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42
◇ **FIRENZE**
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46/R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22/R
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84-86/R
◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA
Via Mille, 6/A
◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23-27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B
◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45-47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37
◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19
◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13
◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37
◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25
◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via delle Terme, 5-7
◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41
◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53
◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
LIBRERIA CAMPDEL
Piazza Martiri, 27/D
◇ **CONEGLIANO**
LIBRERIA CANOVA
Via Cavour, 6/B
◇ **PADOVA**
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2
◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI
EDITORIALI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin
◇ **VERONA**
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale L. **508.000**
- semestrale L. **289.000**

Tipo A1 Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale L. **416.000**
- semestrale L. **231.000**

Tipo A2 Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:
- annuale L. **115.500**
- semestrale L. **69.000**

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale L. **107.000**
- semestrale L. **70.000**

Tipo C Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale L. **273.000**
- semestrale L. **150.000**

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale L. **106.000**
- semestrale L. **68.000**

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale L. **267.000**
- semestrale L. **145.000**

Tipo F *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):
- annuale L. **1.097.000**
- semestrale L. **593.000**

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):
- annuale L. **982.000**
- semestrale L. **520.000**

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale*	L.	**1.500**
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	**2.800**
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	**162.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	**105.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	**8.000**

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	**1.300.000**
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	**1.500**
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	**4.000**

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	**474.000**
Abbonamento semestrale	L.	**283.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.550**

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 167-864035